

REPERTOIRE COMMENTÉ DES MEDICAMENTS 2024



CBIP

CENTRE BELGE D'INFORMATION
PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Abréviations

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

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS 2024

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

Adresse

CBIP
c/o AFMPS
Avenue Galilée 5/03
1210 Bruxelles

Qui contacter ?

Pour vos questions sur nos publications
redaction@cbip.be

Pour vos questions au sujet des médicaments
specialites@cbip.be

Pour modifier vos données personnelles
administration@cbip.be

Pour contacter notre équipe IT
informatique@cbip.be

Comité de rédaction

Rédacteurs en chef:

Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux, Dr E. van Leeuwen

Rédacteurs:

A. Baitar, B. Bosier, C. Bertrand, L. Cuitte, C. Denis, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Vanermen, C. Veys

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.

Introduction	2
1. Systeme cardio-vasculaire	65
2. Sang et coagulation	124
3. Systeme gastro-intestinal	154
4. Systeme respiratoire	184
5. Systeme hormonal	203
6. Gyneco-obstetrique	235
7. Systeme urogenital	267
8. Douleur et fièvre	277
9. Pathologies osteo-articulaires	295
10. Systeme nerveux	319
11. Infections	400
12. Immunité	503
13. Medicaments antitumoraux	607
14. Minéraux et vitamines	636
15. Dermatologie	652
16. Ophtalmologie	682
17. Oto-Rhino-Laryngologie	695
18. Anesthésie	707
19. Agents de diagnostic	712
20. Medicaments divers	716



Introduction

Intro 1. Élaboration et objectif du Répertoire

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé “Répertoire”) est publié 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). (voir cbip.be > A propos de nous).

Processus de révision

- *Révision annuelle*: l'introduction du Répertoire et les textes de chaque chapitre sont entièrement révisés une fois par an. Les textes mis à jour sont publiés sur le site entre décembre et juin. La dernière révision complète de cette introduction a été publiée en juin 2024.
- *Mise à jour continue*: les spécialités sur le site sont mises à jour au moins trois fois par mois (voir *Intro.2.10.2.*). Les rubriques “Positionnement” et autres sont régulièrement ajustées tout au long de l'année.

Version PDF

Le Répertoire peut être téléchargé en **version PDF**. Via la *page d'accueil du Répertoire*, vous pouvez télécharger : On peut trouver **l'application mobile du Répertoire** dans le Google Play Store (Android) et l'Apple Store (iOS) en cherchant “CBIP”.

Objectif du Répertoire

L'objectif du Répertoire est de fournir aux professionnels de la santé des informations indépendantes sur les médicaments, utiles pour la pratique. L'objectif 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.

L'Organisation mondiale de la Santé recommande, dans son guide “*Bien prescrire les médicaments*” de tenir compte des critères suivants lors de la prescription d'un médicament : **son efficacité, son innocuité, son adéquation pour le patient individuel** (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique) et son coût. Il convient de prendre en compte le **prix** qu'il coûte à l'individu et celui qu'il coûte à la société. Pour cette raison, nous mentionnons dans le Répertoire les prix des différents conditionnements et leurs éventuelles conditions de remboursement. Des tableaux comparatifs des prix sont également disponibles, qu'on peut afficher en cliquant sur “par groupe” ou sur le symbole euro au niveau du conditionnement (voir *Intro.2.10.4.*).

Site web www.cbip.be

Dans le menu, le lien **Publications** permet d'accéder au Répertoire mais aussi à d'autres **publications du CBIP** :

Auteurs

Le comité de rédaction rédige et est responsable du Répertoire Commenté des Médicaments.

Le Comité de rédaction est composé comme suit:

- Rédacteurs en chef: Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux et Dr. E. Van Leeuwen
- Rédacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, C. Denis, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, N. Mortier, S. Thoof, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Le Comité de rédaction est assisté par les équipes Monitoring littérature (N. Mortier, A. Nonneman (WOREL)), Spécialités (L. Hamtiaux, I. Latour), Administration (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatique (O. Couneson, S. Dumon, J. Simon, C. Romain), Communication (F. Coppens), Traduction (V. Mortelmans, J. De Bie) et Direction (S. Brillon).



Les membres du Comité de rédaction ont signé une déclaration d'intérêts qu'ils sont tenus de confirmer annuellement. Les rédacteurs ne doivent avoir aucun intérêt dans le secteur pharmaceutique.

Remerciements aux experts

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Dans un souci de transparence générale et pour notre propre évaluation rédactionnelle, nous demandons aux experts 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: K. Allegaert, J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussey, S. Callens, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paepe, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D'Haese, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reychler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schelstraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T'Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

Intro 2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire

Afin de faciliter un choix rationnel, les **spécialités pharmaceutiques 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.

Intro 2.1. Fondement scientifique du Répertoire

Voici ci-dessous quelques explications sur: les différentes rubriques du Répertoire, le contenu, la méthodologie suivie, et les spécialités. Nous renvoyons également à la *Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP* que vous pouvez consulter sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.

Nous renvoyons également au module **e-learning** "*Comment naviguer dans le Répertoire*".

Le CBIP suit systématiquement plusieurs sources de référence : un certain nombre de revues (notamment le *BMJ*, le *JAMA*, *The Lancet*, le *NEJM*), la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, certains journal clubs (tels que le *NEJM J Watch* et l'*ACP Journal Club*), les revues de l'ISDB et d'autres sources d'informations indépendantes sur les médicaments (p.ex. l'*Australian Prescriber*, le *Drug and Therapeutic Bulletin*, La Revue Prescrire, le *Geneesmiddelenbulletin*, *The Medical Letter*), les guides de pratique clinique d'un certain nombre d'organisations (telles que le *NHG*, le *NICE*). Les communiqués des autorités sanitaires (en particulier l'AFMPS et l'EMA) et les implications pratiques de leurs décisions sont également examinés.

Intro 2.2. La rubrique "Positionnement"

L'objectif de cette rubrique est de situer les médicaments du point de vue du CBIP et de faciliter un choix rationnel. Pour chaque classe de médicaments, cette rubrique mentionne les avantages et les inconvénients des différents médicaments.

Dans la mesure du possible, le CBIP se base sur des études randomisées et contrôlées correctement exécutées, en étant attentif 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 telles études, il faut garder à l'esprit que les preuves à l'appui seront de moins bonne qualité; ceci est détaillé dans la rubrique "Positionnement".



Les messages de la rubrique "Positionnement" sont évalués en fonction d'autres sources EBM, en premier lieu les sources d'aide à la décision fondées sur des données probantes, le *BMJ Best Practice* et éventuellement aussi *DynaMed*®.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la "*Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP*" sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.

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 [concernant la prescription *off-label* de médicaments, voir *Folia de décembre 2021*].

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention "*Posol -- (rapport bénéfice/risque défavorable, voir rubrique "Positionnement")*" en regard de la spécialité.

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.

Intro 2.3. La rubrique "Indications (synthèse du RCP)"

Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications figurant dans le RCP, d'où le titre de cette rubrique : « Indications (synthèse du RCP) ». L'objectif est de simplifier les informations fournies dans le chapitre « Indications thérapeutiques » du RCP.

Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence reprises dans leur RCP; le Répertoire n'en tient pas compte.

Dans la rubrique "Indications" du Répertoire ne figurent que des indications qui sont également mentionnées dans le RCP; le cas échéant, l'utilisation "*off-label*" est mentionnée dans la rubrique "Positionnement" (voir plus haut).

Intro 2.4. La rubrique "Contre-indications"



Les principales sources utilisées comme références pour les contre-indications reprises dans le Répertoire sont le *British National Formulary*, le *Martindale* et les principales contre-indications mentionnées dans le RCP. Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous appuyons sur les principales contre-indications dans le RCP. Les "contre-indications" et les "précautions particulières" (voir *Intro.2.8.*) sont souvent difficiles à distinguer et pour un même type de produit, ces informations sont parfois classées différemment d'un RCP à l'autre.

Dans certains RCP, l'administration concomitante de certains médicaments est mentionnée comme une contre-indication en raison du risque d'interaction. Les interactions ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les RCP. Dans le Répertoire, nous avons choisi de ne pas mentionner ces interactions dans la rubrique contre-indications parce qu'elles ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les différents RCP. La méthodologie concernant les interactions est expliquée dans *Intro.2.7.*

Dans la plupart des RCP, l'allergie à la substance active ou à d'autres substances du médicament est mentionnée comme contre-indication; ce n'est pas le cas dans le Répertoire.

- **L'insuffisance rénale comme contre-indication**



- Dans la rubrique “Contre-indications” du Répertoire, l’insuffisance rénale (sévère) n’est mentionnée comme contre-indication que lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP.
- Un symbole est mentionné au niveau des spécialités dont la dose doit être réduite en cas d’insuffisance rénale, ou qui sont contre-indiquées en cas d’insuffisance rénale, selon le RCP. En cas de divergence sur ce point entre les RCP de spécialités ayant le même principe actif, nous optons pour le symbole le plus prudent.
 - Le **symbole**  signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d’insuffisance rénale *sévère* (définie par une clairance de créatinine de 15 à 30 ml/min/1,73m).
 - Le **symbole**  signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication à partir d’une insuffisance rénale *modérée* (à partir d’une clairance de créatinine égale ou inférieure à 60 ml/min/1,73m), ou en cas d’insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité.
 - En cas d’insuffisance rénale terminale (*ESRD ou End Stage Renal Disease*, définie par une clairance de créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m), 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. Il convient de noter que ces informations sont formulées différemment d’un RCP à l’autre, parfois de façon ambiguë. L’attribution des symboles mentionnés ci-dessus comporte donc parfois une part d’interprétation. Dans de nombreux cas, l’information du RCP ne correspond pas à ce que disent diverses sources à ce sujet; et d’une source à l’autre, les informations peuvent aussi diverger.
- **L’insuffisance hépatique comme contre-indication**
 - Dans la rubrique “Contre-indications” du Répertoire, l’atteinte hépatique n’est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme “insuffisance hépatique” ou “insuffisance hépatique sévère” est généralement utilisé, selon ce que mentionne le RCP. En général, le RCP ne précise pas s’il s’agit d’une cirrhose.
 - Concernant spécifiquement la cirrhose en tant que contre-indication, des informations sont disponibles dans le chapitre “*Levercirrose*” du *Commentaren Medicatiebewaking* (Pays-Bas, payant). Commentaren Medicatiebewaking s’appuie à ce sujet sur le site Web www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, qui peut être consulté gratuitement. Il convient de noter que cette évaluation néerlandaise n’a été faite que pour une partie des médicaments. Dans cette source, certains médicaments sont évalués comme “non sûrs” en cas de cirrhose, c’est-à-dire “à éviter”, ce qui correspond à une contre-indication. Lorsque c’est le cas, ceci est signalé dans notre rubrique “Contre-indications”, indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.
 - Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d’atteinte hépatique selon le RCP alors qu’il est considéré comme “sûr” en cas de cirrhose selon l’évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est **explicitement** signalé dans notre rubrique “Contre-indications”, indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.

Intro 2.5. La rubrique “Effets indésirables”

Pour les principes généraux concernant les effets indésirables, et une information plus détaillée concernant certains d’entre eux, voir *Intro.6.2*.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire? Seuls les principaux effets indésirables sont mentionnés dans le Répertoire: les effets fréquents et ceux qui ont un impact clinique important. Les principales sources utilisées sont le *Martindale*, le *British National Formulary*, le *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP, ainsi que les mises en garde des autorités sanitaires, telles que l’Agence du médicament belge (AFMPS) et européenne



(EMA). Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous basons sur les principaux effets indésirables dans les RCP. La rubrique effets indésirables tente l'exercice difficile d'être à la fois exhaustive et synthétique.

Pour plus de détails, il est nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Intro 2.6. La rubrique "Grossesse et allaitement"

Pour les principes généraux concernant l'utilisation de médicaments en période de grossesse et d'allaitement, voir respectivement Intro.6.4. et Intro.6.5.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Intro 2.7. La rubrique "Interactions"

Pour les principes généraux concernant les interactions, voir Intro.6.3.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Les rubriques "Interactions" du Répertoire reprennent aussi bien les interactions pharmacodynamiques que pharmacocinétiques.

Les interactions pharmacocinétiques concernent surtout les interactions au niveau du cytochrome P450 (CYP) et de la glycoprotéine P (P-gp). Outre les informations reprises dans les rubriques, les tableaux suivants sont également proposés:

- *Tableau 1c. et Le Tableau 1e.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
- *Tableau 1d. et Le Tableau 1e.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.
- *Le Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.* mentionne les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antagonistes de la vitamine K.

Intro 2.7.1. Méthodologie: interactions pharmacodynamiques

Le *Stockley's Drug Interactions* et le *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (pour les médicaments à base de plantes) sont utilisés comme sources principales. 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.

Intro 2.7.2. Méthodologie: tableaux des interactions CYP et tableaux des interactions P-gp

Ces tableaux sont réalisés selon une méthodologie standardisée.

- **Substrats des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les substrats cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions* et (2), pour les médicaments commercialisés avant 2022, *The Top 100 Drug Interactions*. Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*. Lorsque la spécialité n'est plus marquée par le symbole ▼, l'information du RCP est évaluée en fonction de l'information dans le *Stockley's Drug Interactions*.
- **Inhibiteurs et inducteurs des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les inhibiteurs et les inducteurs cités dans la dernière édition d'au moins deux des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions*, (2), pour les médicaments commercialisés avant 2022, *The Top 100 Drug Interactions*, et (3) *Commentaren Medicatiebewaking*. Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP ; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*. Lorsque la spécialité n'est plus marquée par le



symbole ▼, l'information du RCP est évaluée en fonction de l'information dans le *Stockley's Drug Interactions* et le *Commentaren Medicatiebewaking*.

- Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs susceptibles de provoquer les interactions les plus pertinentes sur le plan clinique sont **indiqués en gras**. Cela ne signifie pas que les médicaments qui ne sont pas indiqués en gras ne peuvent pas provoquer des interactions significatives.
 - Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments qui peuvent provoquer des effets indésirables graves lorsque leurs concentrations varient légèrement suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur: voir *Intro.6.2.* pour les médicaments concernés.
 - 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 les tableaux des interactions, les prodrogues sont signalées par le mot "prodrogue" entre parenthèses. Les prodrogues sont des médicaments qui doivent être métabolisés en un métabolite actif pour exercer leur effet. Dans le cadre des interactions avec le système cytochrome P450 (CYP) par exemple, cela signifie que l'effet du médicament peut être potentialisé par un inducteur enzymatique (augmentation de la transformation en métabolite actif), et atténué par un inhibiteur enzymatique (diminution de la transformation en métabolite actif). Des exemples de prodrogues largement utilisées sont: le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène et le prasugrel.

Malgré notre méthodologie standardisée, la décision de mentionner tel ou tel substrat, inducteur ou inhibiteur reste difficile. Les preuves concernant la pertinence clinique des interactions font souvent défaut et il existe parfois des divergences importantes entre les différentes sources.

Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que tout risque d'interaction peut être exclu.

Intro 2.8. La rubrique "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 (voir *Intro.6.1.3.*). On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, telles que les contrôles sanguins ou les paramètres cliniques à surveiller. Il n'est pas toujours évident de déterminer si un problème doit être mentionné dans cette rubrique ou plutôt dans la rubrique "Contre-indications".

- Lorsque le RCP recommande une réduction de la dose ou formule une contre-indication en cas d'insuffisance rénale, ceci est signalé dans ce Répertoire au niveau des spécialités. Pour plus d'infos, voir *Intro.2.4.*

Intro 2.9. La rubrique "Posologie" ou "Administration et posologie"

Sauf mention contraire, les posologies reprises dans le Répertoire sont celles pour un adulte sans atteinte manifeste de la fonction rénale ou hépatique, et en l'absence d'interactions importantes.

Il s'agit souvent de la posologie qui figure dans le RCP. Cette posologie est toutefois évaluée en fonction des données de la littérature ou de la dernière édition de l'ouvrage de référence *Martindale*, ce qui explique les divergences qui peuvent parfois exister 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. Voir *Intro.6.1.* pour 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.

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.

Lorsque cette rubrique fournit également des informations sur le mode et/ou le moment d'administration, elle est intitulée "Administration et posologie".

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention "Posol – (rapport bénéfice/risque défavorable, voir rubrique "Positionnement").



Intro 2.10. Les spécialités

Intro 2.10.1. Quelles sont les spécialités, les dispositifs médicaux et les préparations magistrales répertoriés ?

Seuls les produits **autorisés (“enregistrés”) en tant que médicaments** sont inclus dans le Répertoire (source : Source Authentique des Médicaments (SAM, via le *SAM viewer*). Les produits homéopathiques “autorisés” sont repris dans le chapitre “Médicaments divers”: voir 20.4.

Les **dispositifs médicaux** suivants sont également repris: (1) les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention dans le cadre des plaies chroniques et, (2) les dispositifs intra-utérins (DIU) à base de cuivre.

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. Voir *Minerva 2021;20:66-8* pour lire la discussion sur les plantes sous forme de médicaments et de compléments alimentaires.

Les **préparations magistrales** ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu'il n'existe pas d'alternative adéquate sous forme de spécialité. Le *Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)* est généralement utilisé comme référence lorsqu'une préparation magistrale est proposée dans ce Répertoire. Le *FTM* est édité par l'AFMPS et reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité.

Intro 2.10.2. Mise à jour des informations sur les spécialités

Sur la page *Mises à jour médicaments (sous le menu Publications)* s'affichent par mois les nouveautés médicaments: nouveaux principes actifs et changements qui présentent un intérêt pour la médecine générale, concernant : les nouvelles indications, les remboursements, les arrêts de commercialisation, les indisponibilités à long terme et les indisponibilités critiques. Ces informations sont également reprises dans les Folia sous la rubrique "Nouveautés médicaments".

Sur cette même page, vous retrouverez chaque mois, en format PDF, les principaux changements concernant les spécialités figurant dans le Répertoire.

Note: si vous recherchez une **spécialité récemment commercialisée qui n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire**, vous serez redirigé-e vers une page temporaire où vous pourrez consulter les informations concernant la composition, la forme pharmaceutique, le dosage, le prix, le cadre légal et les modalités de remboursement ainsi que le RCP et la notice, de la manière habituelle.

Intro 2.10.3. Le nom de spécialité

Comme **nom de spécialité**, le Répertoire mentionne la dénomination du médicament, sans ajouter le dosage ou la forme pharmaceutique. Des termes tels que “Retard” et “Forte” sont mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques lorsqu'ils font partie de la dénomination officielle du médicament.

Intro 2.10.4. Affichage des spécialités "Par groupe", tableaux comparatifs des prix et codes

- Lorsque vous affichez les spécialités **“par groupe”** (cliquer sur le symbole au niveau du conditionnement), les spécialités sont classées par **groupe DCI** (DCI = dénomination commune internationale). Un groupe DCI comprend les spécialités qui contiennent un même principe actif (ou même combinaison de principes actifs), au même dosage et pour la même voie d'administration. Le cas échéant, nous précisons dans la barre gris foncé du groupe DCI l'indication (exemple: acide acétylsalicylique, bupropione), la fréquence d'administration (exemple: estradiol transdermique), le dosage (exemple: vaccins influenza) ou la composition (exemple: vaccins antipneumococciques).
- **Par groupe DCI**, un **tableau comparatif des prix des spécialités** peut être consulté.
 - **En passant le curseur sur le nom de spécialité**, on obtient des informations sur le numéro CTI-extended, le numéro CNK, le code ATC, la DDD (Defined Daily Dose) et la DDU (*Defined Dose Unit*), et on peut voir s'il s'agit d'un “grand conditionnement” ou si la spécialité est soumise à la tarification par



unité pour les patients résidant en MRS (*voir aussi Intro.5.*). Pour plus d'informations sur les notions de CTI-extended, CNK et code ATC, voir le *glossaire sur Pharmastatut.be*. Pour plus d'informations sur la DDD et la DDU, *voir Folia d'avril 2006*.

- La mention "**no switch**" signifie qu'il est préférable d'éviter de passer d'une spécialité à une autre (p.ex. dans le cas de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, *voir Intro.6.2.*). La mention "**no DCI**" signifie qu'il est déconseillé de prescrire le médicament en DCI (comme p.ex. la contraception multiphasique). En survolant les mentions avec le curseur, on obtient plus d'informations sur le motif. Concernant la prescription en DCI, *voir Intro.3.*
- Les données suivantes sont affichées en colonnes:
 - "**prix public**": le prix public complet du conditionnement.
 - "**ticket modérateur**": ticket modérateur pour les personnes bénéficiant d'une intervention régulière. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le ticket modérateur pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.
 - "**index public**": il s'agit du rapport entre le prix public par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le prix public par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire public**", qui est le prix (en centimes d'euro) par unité.
 - "**index ticket modérateur**": il s'agit du rapport entre le ticket modérateur par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le ticket modérateur par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire ticket modérateur**", c'est-à-dire le ticket modérateur (en centimes d'euro) par unité.
 - Dans les **environnements de délivrance "ambulatoire", "hôpital" et "MRPA/MRS"** s'affiche aussi le **prix par unité de tarification** correspondant à l'environnement de délivrance sélectionné.

Intro 2.10.5. Le nom de firme

Le **nom de firme** est celui de la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui est responsable de l'information. Le nom de firme est toujours mentionné entre parenthèses à côté du nom de spécialité. 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.

Intro 2.10.6. La composition en principes actifs, le dosage et les excipients à effet notoire

La **composition en principes actifs** est indiquée pour chaque spécialité. La version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est utilisée lorsque celle-ci est disponible.

Le **dosage du médicament** est la quantité de principe actif par unité. Une molécule peut être disponible sous forme de sel, d'ester ou d'un autre dérivé. Lorsque le **dosage mentionné du médicament** (la quantité de principe actif par unité) 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)".

Les **excipients à effet notoire** sont des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (*voir le site web de l'AFMPS, le site web de l'EMA et la liste de l'EMA des excipients à effet notoire* pour plus de détails). Il s'agit notamment de certains colorants ou agents conservateurs, de l'éthanol, de l'aspartame et du gluten. Lors du passage d'une spécialité à une autre (*voir Intro.3.*), il est utile de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs en cas de prescription à des patients ayant des antécédents d'allergie, la présence d'aspartame chez les patients atteints de phénylcétonurie, la présence de fructose, de saccharose et/ou de sorbitol chez les patients atteints d'une intolérance héréditaire au fructose, ou la présence de gluten chez les patients atteints d'une maladie cœliaque.



Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP. Dans le Répertoire, les excipients allergisants contenus dans les vaccins et les agents conservateurs contenus dans les médicaments ophtalmologiques sont mentionnés au niveau des spécialités, et mis à jour annuellement. Pour les préparations effervescentes, les rubriques "Précautions particulières" signalent la présence de sodium et les problèmes que la teneur en sodium peut éventuellement poser chez les patients sous régime hyposodé strict. Voir *Folia de mai 2023*, concernant le signal d'une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation prolongée de médicaments à haute teneur en sodium.

Intro 2.10.7. Les voies d'administration et les 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 utilisés dans le Répertoire sont expliqués ci-dessous (voir aussi la liste des abréviations dans *Intro.2.12.*).

- **Concernant la sécabilité des comprimés:**
 - Les **comprimés sécables quantitativement (séc. quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés en doses égales.
 - Les **comprimés sécables non quantitativement (séc. non quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés uniquement pour faciliter la prise. Dans ce cas, l'étude de sécabilité n'a pas été effectuée ou n'a pas pu montrer que la dose pouvait être réduite de moitié avec exactitude.
 - Lorsque nous reprenons uniquement la mention (**séc.**), cela signifie que les comprimés présentent une ligne de sécabilité mais que sa fonction n'est pas décrite dans le RCP ou la notice et que la firme ne nous a pas (encore) transmis l'information à ce sujet.
 - Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division des 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, et sont ensuite avalés. Cela correspond aux termes tels que "instant", "comprimé fondant" etc., parfois utilisés par les firmes.
- Les *voies buccale, sublinguale, gingivale et oromuqueuse* :
 - L'administration par voie *buccale* (bucc.) vise un effet systémique, l'administration se faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue.
 - L'administration par voie *sublinguale* (subling.) vise un effet systémique, l'administration se faisant sous la langue.
 - L'administration par voie *gingivale* (gingiv.) vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.
 - L'administration par voie *oromuqueuse* (oromuq.) vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromuqueux* 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).
- Les **comprimés pelliculés (compr. pellic.) et enrobés (compr. enr.)** sont des comprimés sans libération modifiée dont l'enrobage facilite 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. Ne pas confondre ces termes avec le terme *gastro-résistant* (*gastro-résist.*), par lequel on désigne les formes galéniques empêchant l'altération du principe actif par les sucs gastriques.
- 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.

Intro 2.10.8. Mentions “stupéfiant” et “assimilé aux stupéfiants”

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 les spécialités portant la mention « stupéfiant » ou « assimilé aux stupéfiants », 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.

Intro 2.10.9. Mentions “importation parallèle” et “distribution parallèle”

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**” (voir site Web de l'AFMPS) et “**distribution parallèle**” (voir site Web de l'EMA) sont reprises au niveau de ces spécialités.

La distinction entre l'importation parallèle et la distribution parallèle réside uniquement dans la procédure appliquée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM): procédure nationale pour les importations parallèles, procédure centralisée européenne pour la distribution parallèle.

Intro 2.10.10. Mention “médicament orphelin”

“**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) (voir site Web de la Commission européenne pour leur liste mise à jour). Ces mentions sont mises à jour sur le site Web du CBIP une fois par an, vers le mois de décembre.

Le statut de “médicament orphelin” peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d'une maladie grave et rare, telle que définie par l'EMA.

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* et site Web de l'EMA].

Il existe aussi des médicaments qui ont obtenu le statut de médicament orphelin auprès des autorités belges. Ces médicaments sont également mentionnés sur le site Web du CBIP.

La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV ou VIII (contrôle *a priori*, voir *Intro.5*). Modalités de remboursement et notions “prescrire bon marché” et “délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments ‘les moins chers’”.



Intro 2.10.11. Dopage dans le sport

Dans le cadre du **dopage** dans le sport, la liste de l'AMA (Agence Mondiale Antidopage; 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 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, injectable ou rectale, (3) les spécialités à base d'adrénaline en association à des anesthésiques et (4) les spécialités à base de salbutamol, salmétérol, formotérol et vilantérol administrés par inhalation. Ces médicaments avec le symbole  ne sont pas interdits, mais peuvent toutefois donner un résultat positif au contrôle antidopage. Leur utilisation doit être signalée au médecin contrôleur.
- En cas de contrôle antidopage, il est recommandé aux sportifs de noter systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments et compléments alimentaires qu'ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails, nous renvoyons aux sites Web antidopage de la Communauté française (www.dopage.be) et de la Communauté flamande (www.dopingvrij.vlaanderen.be).

Intro 2.10.12. Broyer un médicament

Chez les patients alimentés par sonde et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire **de broyer les médicaments**. Ceci peut entraîner des problèmes de biodisponibilité du médicament. C'est pourquoi les médicaments à libération prolongée, par exemple, ne doivent pas être broyés. Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent parfois être trouvées dans le RCP. Des conseils pratiques par produit sont proposés sur <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> (en néerlandais, initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

Intro 2.10.13. Consulter le RCP ou la notice

Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, ancienne "notice scientifique") et la **notice pour le public** peuvent être consultés via notre site Web.

- Pour les **médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »**, une "grande gélule bleue" () s'affiche au niveau de la spécialité : en cliquant dessus, vous accédez au RCP et à la notice pour le public, regroupés dans un seul document. Les *médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »* sont ceux dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). **Attention !** Pour de nombreuses spécialités, ce document unique contient, l'un après l'autre, les RCP de différents dosages ou de différentes formes pharmaceutiques. C'est la même chose pour les notices destinées au public, qui se trouvent tout en bas du document. Les différents dosages/formes pharmaceutiques n'ont pas nécessairement les mêmes indications ni le même groupe cible. Il est également possible que certains dosages/formes pharmaceutiques mentionnés dans le document ne soient pas commercialisés en Belgique.
- Pour **tous les autres médicaments** deux symboles s'affichent au niveau de la spécialité : une "grande gélule bleue" () et une "petite gélule bleue" (), qui permettent d'accéder respectivement au RCP et à la notice pour le public. Il s'agit des *médicaments autorisés selon la procédure nationale* (AFMPS) et les *médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle* (EMA).

L'accès aux RCP et aux notices pour le public est rendu possible grâce à une collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Intro 2.10.14. Médicaments indisponibles



Intro 2.10.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique et médicaments bénéficiant d'une dérogation

Médicaments pour lesquels une déclaration du médecin est obligatoire

Un médicament peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge ou en cas d'indisponibilité temporaire, et lorsque que la firme ne bénéficie pas d'une dérogation (voir ci-dessous), sauf si le médicament a été suspendu ou interdit pour des raisons de santé publique.

Le coût pour le patient peut toutefois être beaucoup plus élevé; il est préférable que le médecin et le pharmacien en informent le patient à l'avance.

- **Procédure pour le médecin**

- 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. Cette déclaration doit être faite dans un document prévu à cet effet: la *déclaration du médecin*. La déclaration peut être rédigée pour une durée de traitement d'un an maximum.
- La déclaration du médecin doit aussi être rédigée pour l'importation en cas d'indisponibilité de médicaments autorisés, même si le document précise seulement « un médicament pour lequel aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée » (le texte de la déclaration ne doit pas être adapté par le prescripteur).
- Le médicament peut être prescrit sous le nom de la spécialité ou en DCI.

- **Procédure pour le pharmacien**

- Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est enregistrée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans.
- Pour les stupéfiants et les substances psychotropes, une autorisation d'importation est également requise, qui doit être demandée au préalable par le pharmacien à la *Team Stupéfiants de l'AFMPS*; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande.
- Dans une officine ouverte au public, le pharmacien ne peut constituer une réserve qu'en fonction de la durée du traitement prévue pour le patient concerné (max. un an). Un pharmacien hospitalier peut toutefois constituer une réserve pour un groupe de patients se trouvant sous la responsabilité directe du médecin spécialiste, moyennant une demande écrite et une déclaration du médecin.

- **Remboursement**

- En général, aucun remboursement n'est prévu.
- Un médicament essentiel pour une maladie rare, pour lequel aucune alternative n'est autorisée en Belgique, peut être inclus dans le chapitre IVbis: cela permet un remboursement, sous certaines conditions, après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une version actuelle de cette liste peut être consultée sur le *site Web de l'INAMI*. Pour plus de détails sur le chapitre IVbis, *cliquez ici*.

Médicaments bénéficiant d'une "dérogation"

En cas d'indisponibilité d'un médicament autorisé en Belgique, l'AFMPS peut accorder une dérogation à la firme dans le but d'importer, sous sa propre responsabilité, un médicament indisponible en Belgique et de le commercialiser pendant une période de 2 ans maximum, éventuellement renouvelable. Si la dérogation est accordée, les modalités de remboursement de la spécialité belge restent d'application pour le produit importé. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme. Vous pouvez retrouver les médicaments bénéficiant d'une dérogation sur pharmastatut.be > Médicaments indisponibles: Consulter la liste complète > sélectionner "Importation possible par la firme" dans le champ "Impact". Les médicaments pour lesquels la firme a obtenu une dérogation sont signalés sur notre site par les symboles et . Pour des raisons techniques, ces symboles ne s'affichent que pour les médicaments "temporairement indisponibles" bénéficiant d'une dérogation (situation au 01/06/2024).



Intro 2.10.16. Prix, "environnements de délivrance", mention "U.H." et mention des catégories et conditions de remboursement dans le Répertoire

Intro 2.10.16.1. Prix

Le **prix** mentionné est le prix public maximum fixé par le SPF Économie.

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 au sujet du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro 2.10.16.2. Environnements de délivrance "publique", "hôpital", "ambulatoire" et "MRPA/MRS"

Dans la liste déroulante de la barre de navigation du Répertoire en haut à droite, on peut choisir entre 4 "environnements de délivrance":

- **"publique" (P)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables dans les officines publiques. Pour les spécialités à U.H. (voir Intro.2.10.16.3.), seuls les plus petits conditionnements sont mentionnés. Dans cet environnement et leurs conditions de remboursement ne peuvent pas être consultées.
- **"hôpital" (H)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux patients hospitalisés. Pour les spécialités à U.H. (voir Intro.2.10.16.3.), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"ambulatoire" (A)**: affiche les prix et les modalités de remboursement dans le contexte des soins ambulatoires à l'hôpital. Pour les spécialités à U.H. (voir voir Intro.2.10.16.3.), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"MRPA/MRS" (R)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux personnes âgées en maison de repos et de soins. Pour les spécialités à U.H. (voir Intro.2.10.16.3.), tous les conditionnements sont mentionnés.

Voir aussi le communiqué "Bon à savoir" du 20/06/2019.

Intro 2.10.16.3. Mention "U.H." (usage hospitalier)

"U.H." (usage hospitalier) indique que la spécialité n'a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier. Certains de ces médicaments sont uniquement délivrables par les pharmacies hospitalières. Cependant, la mention U.H. ne signifie pas nécessairement que la spécialité ne peut pas être délivrée en pharmacie publique. Pour le savoir, vous pouvez consulter le *SAM viewer* (recherchez par nom de marque, puis regardez dans l'onglet Admin, sous Modalités de délivrances particulières).

Quels conditionnements sont mentionnés sur notre site Web pour les spécialités U.H.?

- Environnement de délivrance "publique": seul le plus petit conditionnement est mentionné.
- Environnements de délivrance "hôpital", "ambulatoire" ou "MRPA/MRS": tous les conditionnements.

Comment consulter les conditions de remboursement des spécialités U.H. sur notre site Web?

Sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire".

Concernant les "environnements de délivrance", voir Intro.2.10.16.2.

Intro 2.10.16.4. Mention des catégories de remboursement et des conditions de remboursement dans le Répertoire

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursé.

- Il existe 7 catégories de remboursement pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb (voir Intro.5. pour plus



d'explications). Pour des raisons typographiques, des minuscules a, b, c sont utilisées dans les chapitres du Répertoire.

- Pour les médicaments à usage hospitalier, signalés par la mention "U.H.", la catégorie de remboursement apparaît seulement dans les environnements de délivrance "hôpital" et "ambulatoire" (voir *Intro.2.10.16.2.*).
- Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier pour l'instant et apparaissent seulement dans le Répertoire dans les environnements de délivrance "hôpital" et "ambulatoire" (voir *Intro.2.10.16.2.*).

En pointant le curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez afficher le ticket modérateur, voir si le remboursement est temporaire (art. 111) et si la spécialité est incluse dans le forfait hospitalier.

Dans le Répertoire, la lettre qui indique la catégorie de remboursement peut être:

- suivie du **signe †** : remboursement selon le chapitre IV ou VIII, 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 mentionne sur la prescription "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 par ou suivie de la **lettre J**:
 - Pour les contraceptifs, la lettre J signifie qu'une intervention spéciale (qui s'élève à 3 euro par mois maximum) est prévue dans le prix pour les personnes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de "l'intervention majorée"*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
 - Lorsqu'il s'agit d'une "pilule du lendemain", la lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale (qui s'élève à 9 euro par boîte maximum) pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par ou suivie des **lettres aj**:
 - Pour les contraceptifs, les lettres aj signifient que le contraceptif est gratuit pour les personnes de moins de 25 ans, et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de "l'intervention majorée"*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
 - Lorsqu'il s'agit d'une "pilule du lendemain", les lettres aj signifient qu'elle est gratuite pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par la **lettre h**: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier;

Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole † ou ‡. Pour afficher les conditions de remboursement des médicaments U.H., sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire" (voir *Intro.2.10.16.2.*). 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 ou VIII sous format électronique via CIVARS ou via leur propre module intégré pour médecins; pour la plupart des spécialités pharmaceutiques uniquement remboursées en milieu hospitalier, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

Intro 2.11. Symboles utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire

Prescription (voir aussi *Intro.4.*)

R/ Soumis à prescription

(R/) Sur prescription ou "sur demande écrite du patient"

Remboursement

a, b, c, cs, cx : pour plus d'explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.5.*

† Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. moyennant l'autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur, soit via contrôle *a priori*, soit en mentionnant "tiers payant applicable" pour certains médicaments (voir *Intro.2.10.16.4.*).



! Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l'organisme assureur, mais avec contrôle *a posteriori* (voir *Intro.2.10.16.4.*).

J et al Intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et la pilule du lendemain (voir *Intro.2.10.16.4.*)

h Uniquement remboursé en contexte hospitalier (voir *Intro.2.10.16.4.*)

T Remboursement temporaire (art. 111), reposant sur un accord entre la firme pharmaceutique et les autorités publiques. Le remboursement temporaire peut être accordé pour un maximum de 3 ans avec des prolongations possibles suite à des évaluations intermédiaires. Pour le patient, le fait qu'un médicament ne soit remboursé que temporairement n'a pas de conséquence directe, si ce n'est que le remboursement peut être interrompu.

⊖ Médicament "bon marché" (pour plus d'explications, voir *Intro.5.*)

○ Médicament n'appartenant pas à la catégorie des médicaments "bon marché" (pour plus d'explications, voir *Intro.5.*)

Pharmacovigilance

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables (pour plus d'explications, voir *Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel des "activités additionnelles de minimisation des risques" sont requises (pour plus d'explications, voir *Intro.6.2.1.*)

Dopage

Ⓢ Produit relevant de la liste AMA des substances interdites dans le sport (pour plus d'explications, voir *Intro.2.10.11.*)

Ⓢ Produit qui n'est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage (pour plus d'explications, voir *Intro.2.10.11.*)

Insuffisance rénale

👤 Réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (pour plus d'explications, voir *Intro.2.4.*)

👤 Réduction de la dose ou contre-indication déjà à partir d'une insuffisance rénale modérée (pour plus d'explications, voir *Intro.2.4.*)

Indisponibilité temporaire: indisponibilité prévue d'au moins 14 jours mais pas plus de 1 an (voir *Intro.2.10.14.*).

Indisponibilité de longue durée ("arrêt temporaire de la commercialisation"): indisponibilité prévue de plus de 1 an (voir *Intro.2.10.14.*)

médicament pour lequel la firme a obtenu une "dérogation" (voir *Intro.2.10.15.*).

RCP et notice

Lien vers le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Dans le cas des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, ce document contient également la notice pour le public. Voir *Intro.2.10.13.*

Lien vers la notice pour le public (uniquement pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale et les médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle). Voir



Intro.2.10.13.

Divers

Vers l'affichage "par groupe"/ comparaison des prix (voir Intro.2.10.4.)

Sélection du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: pour plus d'explications concernant les médicaments pour personnes âgées (80+), voir <https://www.cbip.be/fr/elderlymeds>

Intro 2.12. Abréviations utilisées dans les publications du CBIP

Certains termes sont expliqués dans Intro.2.10.7.

alc. = <i>alcoolique</i>	i.ventr. = <i>intraventriculaire</i>
amp. = <i>ampoule</i>	i.vésic. = <i>intravésical</i>
anti-Xa = <i>anti-facteur Xa</i>	i.vitr. = <i>intravitréen</i>
applic. = <i>applicateur</i>	laryngophar. = <i>laryngopharyngé</i>
auric. = <i>auriculaire</i>	lib. = <i>libération ou libéré</i>
bucc. = <i>buccal</i>	liq. = <i>liquide</i>
buv. = <i>buvable</i>	m = <i>mois</i>
caps. = <i>capsule</i>	max. = <i>maximum</i>
cart. = <i>cartouche</i>	médic. = <i>médicamenteux</i>
CFU = <i>unité formant colonies</i>	mEq = <i>milliéquivalent</i>
compr. = <i>comprimé</i>	modif. = <i>modifié</i>
cons. = <i>conservateur</i>	(M)U(I) = <i>(million) unité (internationale)</i>
cut. = <i>cutané</i>	nas. = <i>nasal</i>
dent. = <i>dentaire</i>	nébul. = <i>nébuliseur</i>
disp. = <i>dispersible</i>	opht. = <i>ophtalmique</i>
dos. = <i>dose</i>	or. = <i>oral</i>
efferv. = <i>effervescent</i>	orodisp. = <i>orodispersible</i>
émuls. = <i>émulsion</i>	oromuq. = <i>oromuqueux</i>
endocerv. = <i>endocervical</i>	orophar. = <i>oropharyngé</i>
endotrach. = <i>endotrachéobronchique</i>	p.artic. = <i>périarticulaire</i>
enr. = <i>enrobé</i>	past. = <i>pastille</i>
épilés. = <i>épilésionnel</i>	pdr = <i>poudre</i>
éq. = <i>équivalent</i>	p.dural. = <i>péridural</i>
flac. = <i>flacon</i>	pellic. = <i>pelliculé</i>
FTM = <i>Formulaire Thérapeutique Magistral</i>	perf. = <i>perfusion</i>
gastr. = <i>gastrique</i>	p.j. = <i>par jour</i>
gastro-ent. = <i>gastro-entéral</i>	p.neur. = <i>péineural</i>



gastro-résist. = <i>gastro-résistant</i>	p.odont. = <i>périodontal</i>
gél. = <i>gélule</i>	Posol. = <i>posologie</i>
gingiv. = <i>gingival</i>	ppm = <i>partie par million</i>
glob. = <i>globule</i>	prép. = <i>préparation</i>
gran. = <i>granulés</i>	press. = <i>pressurisé</i>
gtts = <i>gouttes</i>	prol. = <i>prolongé</i>
i.artér. = <i>intra-artériel</i>	RCP = <i>Résumé des Caractéristiques du Produit</i>
i.artic. = <i>intra-articulaire</i>	récip. = <i>réipient</i>
i.burs. = <i>intrabursal</i>	rect. = <i>rectal</i>
i.camér. = <i>intra-camérulaire</i>	resp. = <i>respiration</i>
i.card. = <i>intracardiaque</i>	s.c. = <i>sous-cutané</i>
i.cavern. = <i>intracaverneux</i>	s.conj. = <i>sous-conjonctival</i>
i.cistern. = <i>intracisternal</i>	séc. = <i>sécable</i>
i.derm. = <i>intradermique</i>	sem. = <i>semaine</i>
i.gland. = <i>intraglandulaire</i>	
i.lés. = <i>intra-lésionnel</i>	ser. = <i>seringue</i>
i.m. = <i>intramusculaire</i>	s.muq. = <i>sous-muqueux</i>
implant. = <i>implantation</i>	sol. = <i>solution ou soluble</i>
impr. = <i>imprégné</i>	solv. = <i>solvant</i>
infiltr. = <i>infiltration</i>	SQ-Bet = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Itulazax®</i>
inhal. = <i>inhalation</i>	SQ-HDM = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Acarizax®</i>
inj. = <i>injectable</i>	SQ-T = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Grazax®</i>
instill. = <i>instillation</i>	SQ-U = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Alutard SQ®</i>
i.ocul. = <i>intra-oculaire</i>	s.rétin. = <i>sous-rétinienne</i>
	subling. = <i>sublingual</i>
i.oss. = <i>intra-osseux</i>	supp. = <i>suppositoire</i>
i.périt. = <i>intrapéritonéal</i>	susp. = <i>suspension</i>
i.pleur. = <i>intrapleural</i>	transderm. = <i>transdermique</i>
i.putam. = <i>intraputaminal</i>	
IR = <i>indice de réactivité</i>	TU = <i>unité de tuberculine</i>
irrig. = <i>irrigation</i>	UT = <i>unité de tarification (dans les tableaux</i>



	comparatifs des prix)
i.théc. = <i>intrathécal</i>	UIK = <i>unité inactivatrice de la kallidinogénase</i>
i.tumor. = <i>intratumoral</i>	urétr. = <i>urétral</i>
i.utér. = <i>intra-utérin</i>	vag. = <i>vaginal</i>
	vg = <i>génome de vecteur</i>
i.v. = <i>intraveineux</i>	

Intro 3. Médicaments génériques, biosimilaires et prescription en DCI

- Le terme “**médicament générique**” a un cadre légal bien défini en Belgique. Un médicament générique doit (1) contenir le même principe actif et le même dosage par unité que le médicament de référence (c.-à-d. être chimiquement équivalent), (2) avoir la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration, et (3) avoir une biodisponibilité équivalente (c.-à-d. le même profil de concentration plasmatique en fonction du temps) que le médicament de référence (c.-à-d. être bioéquivalent). La bioéquivalence signifie en principe qu'il y a une équivalence thérapeutique. [Voir aussi *Folia d'avril 2012*].
- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique dont « l'équivalence thérapeutique » avec le produit biologique de référence a été démontrée. L'approche utilisée pour les médicaments génériques, où l'équivalence **thérapeutique** est démontrée par des études de bioéquivalence, n'est pas applicable ici. La démonstration de l'équivalence thérapeutique entre un biosimilaire et son produit de référence repose sur des données cliniques supplémentaires, issues d'études comparatives directes, montrant l'équivalence des deux produits en termes d'efficacité et d'innocuité. Les médicaments biologiques ayant généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, la structure du principe actif peut présenter une certaine variabilité. 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*].
- **Passage d'une spécialité à une autre** [voir *Folia d'avril 2012*]
 - Les spécialités originales et les génériques 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 s'assurer 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 *Intro.6.2*). Cette approche est conseillée par l'AFMPS pour les médicaments suivants : médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, médicaments oncologiques, antiépileptiques, préparations transdermiques, produits à usage local, médicaments pour inhalation, contraceptifs oraux, méstalazine [voir https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf (07/07/2023)]. Ces spécialités sont signalées par la mention “NO SWITCH” au niveau du groupe.
 - **Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l'éthanol, l'aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes lors du passage d'une spécialité à une autre: il s'agit des “excipients à effet notoire”**: voir *Intro.2.10.6*.
 - Selon l'EMA, un biosimilaire est interchangeable à la fois avec le produit de référence et avec un



autre biosimilaire du même produit de référence (EMA, 19/09/2022). Les biosimilaires d'un même produit de référence n'ayant pas fait l'objet d'une comparaison directe, il convient donc de rester vigilant quant à la possibilité d'une immunogénicité non souhaitée [Geneesmiddelenbulletin 2022;56:101-4].

- Pour la **prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)**, outre les données administratives habituelles, les données suivantes doivent figurer sur la prescription pour qu'elle soit valable: la Dénomination Commune Internationale du 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 www.inami.fgov.be]. La note reprenant les règles opérationnelles pour la prescription en DCI est disponible sur le *site de l'AFMPS*. https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf (07/07/2023). Cette note comprend notamment la liste des médicaments pour lesquels la prescription en DCI est déconseillée par l'AFMPS ("no DCI"), ainsi que la liste des médicaments pour lesquels il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre ("no switch"). Dans le Répertoire, ces mentions "no DCI" et "no switch" sont signalées dans les tableaux comparatifs des prix (affichage "par groupe") des spécialités concernées.

Intro 4. La prescription

Sans mention spécifique du prescripteur, une prescription est valable pendant précisément 3 mois à compter de la date de prescription, tant pour son exécution que pour son remboursement, qu'elle soit électronique ou papier. Le prescripteur peut, en mentionnant une "date de fin pour l'exécution" dans le champ prévu à cet effet, spécifier une durée de validité plus courte ou plus longue, mais la date de fin ne peut toutefois jamais dépasser 1 an après la date de prescription [voir *Folia d'octobre 2019*].



Un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription (exceptions: insulines, enzymes pancréatiques, ...). Dans le cas d'une prescription en DCI valable (voir *Intro.3.*), 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).

Intro 5. Modalités de remboursement et notions "prescrire bon marché" et "délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments 'les moins chers'"

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb. 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.

Parfois, le remboursement d'une spécialité varie en fonction de l'indication.

Pour en savoir plus sur les différents "chapitres" sous lesquels un médicament peut être remboursé, ou sur le contrôle *a priori* et *a posteriori*, voir le *site Web de l'INAMI*. Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole  ou  au niveau de la spécialité dans le Répertoire (voir *Intro.2.10.16.4.*).

L'intervention personnelle du patient (ticket modérateur) est calculée à partir de la base de remboursement au



niveau ex-usine. 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 janvier 2024.

Tableau la. Plafonds du ticket modérateur

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 *le site Web de l'INAMI*

** 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** (MàF) s'applique. Cela signifie que pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (notamment les médicaments remboursables) est limitée à un montant annuel maximal. Une fois ce plafond atteint, ces patients n'ont plus à payer une 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. Pour plus d'informations concernant le "maximum à facturer" voir www.inami.fgov.be (terme de recherche: "MAF").

Certaines **préparations magistrales** sont remboursées par l'INAMI. Pour plus de détails, voir *le site Web de l'INAMI*.

Pour les **patients hospitalisés**, l'intervention personnelle pour les spécialités pharmaceutiques remboursables est fixée forfaitairement à € 0,62 par journée d'hospitalisation.

Tarification à l'unité. Depuis le 1 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, Intro.2.10.4. et Folia d'avril 2015*].

Les notions "prescrire bon marché" (important pour le prescripteur) et "délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments 'les moins chers'" (important pour le pharmacien)

- **Le prescripteur** est encouragé à "**prescrire bon marché**". Pour ce faire, il ou elle peut soit prescrire un médicament "bon marché" (ces médicaments sont signalés dans le Répertoire par le symbole ) , soit prescrire en DCI un médicament pour lequel le système du remboursement de référence est d'application. Pour en savoir plus: voir *site Web INAMI* et *Folia de juin 2015*.
- Pour toute prescription en DCI (voir *Intro.3.*) ainsi que pour les antibiotiques et les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, le **pharmacien** est tenu de délivrer une spécialité appartenant au groupe des **médicaments "les moins chers"**. Sur le site Web du CBIP, les médicaments "les moins chers" apparaissent sur un fond vert clair. Pour plus d'infos, voir site Web INAMI: chercher sur "*antibiotiques-antimycosiques-règles*" ou sur "*médicaments les moins chers*".
- **Note.** Dans le Répertoire, certains médicaments sont désignés par le symbole  : il s'agit des médicaments qui ne font pas partie de la catégorie "médicaments bon marché".



Intro 6. Bon usage des médicaments et sécurité

Nous rappelons la règle des 5 B indispensables à l'administration d'un médicament:

Intro 6.1. Ajustement posologique

La posologie de la plupart des médicaments doit être ajustée en fonction de l'individu, entre autres en fonction de l'âge, des états pathologiques (insuffisance rénale et hépatique) et parfois de la prédisposition génétique. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans d'autres états pathologiques, autres que l'insuffisance rénale et hépatique, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.

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.
 - Calcul de la posologie pédiatrique:
 - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la posologie à partir de la posologie adulte.
 - Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes.
 - Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
 - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la **posologie pédiatrique** à partir de la posologie adulte. Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes. Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
 - La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans ce Répertoire que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge.
 - Sources pour les posologies pédiatriques: le RCP, le *kinderformularium.nl* (Pays-Bas, gratuit) et le *British National Formulary (BNF) for children* (Royaume-Uni, payant).
- **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 (ce qui ne devient généralement cliniquement pertinent qu'en présence d'une cirrhose), mais c'est la diminution de l'excrétion rénale qui est la plus importante (voir *Intro.6.1.2.*).

Intro 6.1.2. 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**. Il peut en résulter une toxicité accrue, surtout si le médicament (ou son ou ses métabolites actifs) est entièrement ou fortement excrété dans l'urine et qu'il a une marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.2.*).
- Il est important de prendre en compte la fonction rénale au moment de déterminer la posologie d'un médicament (en particulier un médicament à élimination rénale prédominante). Le *Geneesmiddelenbulletin* a publié un article de synthèse sur le traitement médicamenteux en cas de



fonction rénale réduite (*Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*).

- Mesurer la fonction rénale [La Revue Prescrire 2020;40:515-21; *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*]
 - Il existe plusieurs formules pour estimer la fonction rénale, telles que la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
 - La formule Cockcroft et Gault, qui était classiquement utilisée, est aujourd'hui abandonnée.
 - La formule CKD-EPI est de plus en plus utilisée.
 - Les formules se basent notamment sur la créatininémie. Chez les personnes âgées, la masse musculaire, et donc la production de créatinine, est diminuée, de sorte que la créatininémie peut être faussement normale même en cas de diminution physiologique de la fonction rénale. C'est pourquoi les formules sont ajustées sur l'âge.
 - Les formules ont toutes leurs limites.
- **Dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale**
 - de "légère" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 60 et 90 ml/min/1,73m.
 - de "modérée" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 30 et 60 ml/min /1,73m.
 - de "sévère" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 15 et 30 ml/min/1,73m.
 - Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min/1,73m², on parle d'insuffisance rénale terminale ou "end-stage renal disease" (ESRD).
- Pour les symboles des reins affichés au niveau des spécialités dans le Répertoire, et concernant la mention d'une contre-indication ou de la nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale, voir *Intro.2.4.* et *Intro.2.8.*

Intro 6.1.3. Insuffisance hépatique

- En cas d'atteinte hépatique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament peuvent être modifiées, mais dans une proportion difficile à prévoir. Le foie a une grande capacité de réserve à métaboliser les médicaments, et on suppose qu'un ajustement des doses n'est nécessaire que lorsque la maladie hépatique chronique a évolué vers une cirrhose.
- Parmi les modifications pharmacocinétiques importantes dues à la cirrhose, on compte une diminution de l'effet de premier passage et une augmentation de la demi-vie due à une diminution de l'activité enzymatique hépatique. La cirrhose est en outre associée à une hypoalbuminémie et une augmentation du volume de distribution suite à un œdème. Souvent, les patients atteints de cirrhose présentent également un certain degré d'insuffisance rénale (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les patients atteints de cirrhose sont souvent plus sensibles aux effets indésirables, tels que les troubles de la fonction rénale dus aux AINS ou les effets sédatifs dus aux opioïdes et aux substances psychotropes.
- Certains médicaments sont des prodrogues et sont métabolisés dans le foie en une molécule active; ils peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'atteinte hépatique sévère.
- Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du RCP ou dans le chapitre "*Levercirrose*" des *Commentaren Medicatiebewaking*: voir *Intro.2.4.* Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme « sûr » en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est explicitement signalé dans notre rubrique "Contre-indications": voir *Intro.2.4.*

Intro 6.1.4. Prédisposition génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de



certains médicaments, mais aussi 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 au niveau des enzymes 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*].
- Des variations génétiques au niveau des protéines de transport (telles que la P-gp) ont été décrites, mais la pertinence clinique de ces variations reste incertaine, sauf pour l'OATP1B1, une protéine de transport qui intervient dans l'absorption hépatique des statines. En particulier avec la simvastatine, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru de myopathie ont été observés chez les personnes présentant une fonction réduite de l'OATP1B1.
- Des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'effets indésirables dus à certains médicaments [voir *Folia de février 2009*].

Intro 6.1.5. Suivi des concentrations plasmatiques (STP)

- Le suivi ou la détermination de la concentration plasmatique, ou sanguine dans certains cas, d'un médicament (Suivi Thérapeutique Pharmacologique ou STP) peut être utile lorsque chacune des conditions suivantes est remplie:
 - il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite;
 - la pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle ou est fortement influencée par des états pathologiques ou des interactions;
 - il existe une bonne corrélation entre la concentration, d'une part, et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part;
 - il n'y a pas de moyen simple de mesurer l'effet.
- Le STP permet d'ajuster la posologie en fonction du patient, et peut être un outil pour évaluer notamment l'observance du traitement ou les interactions médicamenteuses.
- 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 dans certains cas) peut également s'avérer utile pour d'autres médicaments, tels que par exemple l'adalimumab, les aminoglycosides, les glycopeptides, l'infliximab, la lamotrigine, 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 prévisibles à partir des propriétés pharmacologiques du médicament ou de la classe de médicaments; ils sont généralement dose-dépendants. D'autres effets indésirables ne sont pas prévisibles ("idiosyncrasiques"), étant souvent d'origine immunologique ou génétique; parfois, le mécanisme de survenue n'est pas connu.
- Seuls les principaux effets indésirables (fréquents ou graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, le Martindale servant comme l'une des sources principales (voir *Intro.2.5.*); 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 une marge thérapeutique-toxique étroite**. Même une légère augmentation des



concentrations plasmatiques, par exemple en raison d'une interaction, peut provoquer des effets indésirables potentiellement fatals. Il s'agit des médicaments suivants.

- Les médicaments figurant sur la liste des “médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite” de l'Agence belge des médicaments (l'AFMPS): aminoglycosides, certains antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol), certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, primidone, acide valproïque), clozapine, colchicine, digoxine et métildigoxine, certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus et tacrolimus), lévothyroxine, lithium, théophylline et les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine) [voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (version 31/01/2020)]. Pour ces médicaments, il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre sans prendre de précautions (mention « no switch » dans les tableaux comparatifs de prix (affichage “par groupe”)).
- Les médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables graves: les antiépileptiques autres que ceux mentionnés dans la liste de l'AFMPS (voir ci-dessus), les immunosuppresseurs et les antiarythmiques, les antitumoraux, les opioïdes, les anticogulants oraux directs (AOD), les insulines, les glinides et les sulfamidés hypoglycémiant, ainsi que les médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.

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.

- **La notification spontanée d'effets indésirables:** voir *Folia de septembre 2020* et le *e-learning “Notification d'effets indésirables” dans l'Auditorium*.
- Les notifications spontanées à un centre de pharmacovigilance sont essentielles pour détecter les signaux d'effets indésirables à un stade précoce. Ces signaux peuvent conduire à des mesures qui doivent garantir une utilisation plus sûre du médicament. En Belgique, un système de notification spontanée est géré par le Centre de Pharmacovigilance (la division “Vigilance”) de l'AFMPS.
- **Que notifier?**
 - Réactions graves: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité significative ; anomalie congénitale.
 - Réactions inattendues: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspondent pas à ce qui est mentionné dans le RCP du médicament.
 - Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution sont inattendues.
 - Réactions survenues dans des situations particulières: après administration du médicament à des groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées; après administration de vaccins; lors du passage d'un médicament “original” à un médicament “générique” ou inversement; après administration d'un médicament soumis à une surveillance particulière (signalé par le symbole ▼ , voir ci-dessous) et en cas d'usage “inapproprié” ou “*off-label*”.
 - “Erreurs médicamenteuses”: il s'agit d'erreurs non intentionnelles qui causent - ou sont susceptibles de causer - un préjudice au patient. Il s'agit le plus souvent d'erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament.
- **Comment notifier?**
 - Aller sur www.afmps.be/fr/effet_indesirable pour notifier toute suspicion d'effet indésirable et pour notifier les erreurs médicamenteuses avec effet indésirable.
 - Adresser un courriel à medication-errors@fagg.be pour notifier les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable.



- **Qui peut notifier?** Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.
- Les **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** sont des courriers envoyés directement aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels et des mesures pour limiter ces risques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS. Les DHPC peuvent être consultées sur le *site Web de l'AFMPS*, et sont annoncées dans la newsletter du CBIP (le « Weekly Folia »).
- Le symbole **“triangle noir”** (▼) attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Il s'agit 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. 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, et est également repris dans le Répertoire au niveau des spécialités concernées. Pour la liste mise à jour mensuellement des médicaments affichant ce symbole, voir le *site web de l'AFMPS* ou la page « *Notifier des effets indésirables* » sur notre site.
- le symbole ▼ attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet de **Risk Minimization Activities (RMA)**. Il s'agit d'activités additionnelles de minimisation des risques, telles que du matériel éducatif et des brochures, imposées par l'autorité qui octroie l'AMM [pour plus de détails, voir *Folia de mars 2015*]. En cliquant sur ce symbole, on accède au site web de l'AFMPS où on peut télécharger les documents relatifs aux spécialités concernées.
- Dans les *Folia Pharmacotherapeutica* paraît en principe 1 fois par mois une rubrique intitulée “Communiqué du Centre de Pharmacovigilance”.

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. Elles sont généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG). C'est pourquoi on accorde une attention particulière à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

- **Situations et 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 ou dans certaines situations à risque:
 - prise simultanée de deux médicaments allongeant l'intervalle QT,
 - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui inhibe son métabolisme,
 - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). 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.
 - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium).
 - Les 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),
 - 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, le RCP est utilisé. 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.
- Le groupe de recherche indépendant à l'origine de *CredibleMeds®* a développé un outil d'aide à la décision en ligne pour l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients individuels: *MedSafety Scan®* (www.medsafetyscan.org). En fonction des caractéristiques du patient et de la liste de médicaments du patient, l'outil fait une estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ce patient. En plus d'estimer le risque d'un allongement de l'intervalle QT, l'outil identifie également les médicaments et les interactions médicamenteuses qui contribuent à ce risque. Des actions sont ensuite également proposées, permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

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

1.2.3.: ivabradine 1.2.4.: ranolazine. 1.8.: plusieurs antiarythmiques, surtout le disopyramide, le flécaïnide, 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.
5.5.2.: terlipressine
8.3.: méthadone
9.2.2.: hydroxychloroquine
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; risque potentiel pour la galantamine
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.: artéméther + luméfantrine, quinine 11.3.4.: pentamidine 11.4.3.: risque potentiel pour l'atazanavir, le fostemsavir, le lopinavir, la rilpivirine et les associations de ces substances
12.4.1.: hydroxyzine



13.1.1.3.: oxaliplatine

13.2.1.: inotuzumab ozogamicine

13.2.2.: bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le g ilt eritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib

13.4.: 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 class es dans ce Répertoire comme "anticholinergiques" (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques)  tant donné que l'effet recherch e avec ces médicaments repose sur leurs propriétés anticholinergiques. 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 cyclopl egiques, de l'atropine.
- Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilis es pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associ es à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (en particulier les antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline) et la paroxétine), de certains antihistaminiques H (principalement la diphenhydramine, le diménhydrinate, l'hydroxyzine et la méclozine; dans une moindre mesure la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadine et la loratadine), de certains antipsychotiques (surtout les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide, la quétiapine), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les **médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont contre-indiqu es en présence de**: (facteurs de risque de) glaucome à angle fermé;  esophagite par reflux, hypertrophie prostatique, atonie intestinale, iléus paralytique, colite ulcéreuse sévère, 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 et l'association de différentes substances ayant un effet anticholinergique doit être évitée. D'autres situations à risque sont l'hyperthermie, la sténose du pylore, la tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus aigu du myocarde. Une sédation exag eree 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 et Folia d'avril 2021*.

- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante:
 - excitation neuromusculaire (clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements),
 - dysfonctionnement du système autonome (entre autres hyperthermie parfois fatale, tachycardie), et
 - altération des facultés mentales (entre autres agitation, confusion).
- Un syndrome sérotoninergique sévère constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien   l'hôpital.
- 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-A ou un inhibiteur non sélectif de la MAO**. En Belgique, ne sont disponibles que le moclobémide, un inhibiteur réversible de la MAO-A; ainsi que le linézolide (un antibiotique) et le bleu de méthylène, des inhibiteurs de la MAO non psychotropes. **En particulier, l'association de ces IMAO et d'un ISRS doit être évitée.**

- **D'autres médicaments sérotoninergiques** peuvent aussi provoquer un syndrome sérotoninergique, lorsqu'ils sont associés entre eux. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique est causé par le surdosage d'un médicament sérotoninergique. Voici les médicaments sérotoninergiques les plus souvent en cause: les ISRS (y compris la dapoxétine) et autres antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxétine), certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol), le dextrométhorphan, le lithium, le millepertuis, les amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy). Un risque de syndrome sérotoninergique a également été suggéré ou n'est pas à exclure pour les médicaments suivants: la mirtazapine, la trazodone, les triptans, et les inhibiteurs de la MAO-B: sélégiline, rasagiline et safinamide.

Intro 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- Voir *Folia de février 2008 et Folia d'avril 2021*.
- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Ce syndrome a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium, et en cas d'arrêt brutal de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de la COMT.
- 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.
- 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 syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose, nécessitant des soins intensifs de soutien.

Intro 6.2.6. Réactions cutanées graves aux médicaments

Pour plus de détails, notamment concernant les médicaments les plus fréquemment impliqués, voir *Folia de mai 2021*.

- Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell), le syndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont les principaux types de **réactions cutanées graves aux médicaments**. Celles-ci peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire engager le pronostic vital.
- Les **mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës, et pour éviter les effets à long terme** sont: reconnaître rapidement le problème, identifier et arrêter le médicament suspect, et ne plus jamais administrer le médicament suspecté. **Une réaction cutanée grave aux médicaments nécessite une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital.**
- Le **SSJ** et la **NET** sont des variantes de nécrolyse épidermique (décollement cutané affectant < 10% de la surface corporelle pour le SSJ, > 30 % pour la NET). Les réactions cutanées sont fréquemment précédées d'une détérioration de l'état général, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de symptômes près des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, et de douleurs cutanées.
- Le **syndrome DRESS** comprend des symptômes cliniques hétérogènes, consistant en des atteintes d'organes (en particulier le foie), s'accompagnant éventuellement de réactions cutanées et d'anomalies biologiques. La phase prodromique (avec fièvre, lymphadénopathie, symptômes de type grippal, sensation





de brûlure, démangeaisons) peut survenir jusqu'à 2 semaines avant les réactions cutanées.

- La **PEAG** est caractérisée par de nombreuses petites pustules stériles, principalement non folliculaires. Les réactions cutanées surviennent simultanément à une forte fièvre et une leucocytose.

Intro 6.2.7. Hyperkaliémie

Voir *Folia d'avril 2010*.

- L'hyperkaliémie (concentration sérique de potassium ou K > 5,5 mmol/l) 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 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: 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. Certains médicaments contiennent des sels de potassium (p.ex. Eziclen® contient du sulfate de potassium, Gaviscon Advance Munt® du bicarbonate de potassium, Uralyt U® du citrate de potassium).
- Les suppléments potassiques et les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutes les spécialités de ces groupes sont assorties du symbole  ou  (voir *Intro.2.4.*).
- 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 et crises d'épilepsie provoquées par des médicaments

- Parmi les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions et des crises d'épilepsie, on compte notamment les antidépresseurs (ATC et apparentés, ISRS), les antipsychotiques (plus fréquemment avec la clozapine), la bupropione, les médicaments du TDAH et de la narcolepsie, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroît lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients ayant une consommation abusive d'alcool, ces médicaments peuvent renforcer le risque de convulsions en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool.
- 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.
- 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. Pour obtenir des informations sur la porphyrie, vous pouvez consulter le site *Web International Porphyria Network* (<https://porphyrianet.org/en>). Ce site renvoie à la base de données norvégienne www.drugs-porphyria.org pour plus d'informations sur les médicaments et la porphyrie hépatique aiguë.

Intro 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

Voir aussi *Folia april 2021*

- 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 métoprolol.
- 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 6.2.11. Hémolyse due à un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

- Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (favisme) est une maladie héréditaire causée par une anomalie (mutation) du gène G6PD. Ce déficit augmente la sensibilité des globules rouges aux dommages oxydatifs induits par des médicaments, avec risque de survenue d'hémolyse et d'anémie. Il existe de nombreuses variantes du déficit en G6PD, dont les manifestations cliniques sont variables. L'incidence du déficit en G6PD est faible parmi les populations autochtones des pays d'Europe du Nord (0,1 %), mais elle est plus élevée notamment en Afrique subsaharienne (8 %; variant de 3 à 23 %).
- Un certain nombre de médicaments doivent être évités, en raison du risque d'hémolyse, dans toutes les formes de déficit en G6PD: bleu de méthylène, rasburicase, sulfadiazine argentine (crème). Ceci est mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du médicament dans le Répertoire. D'autres médicaments sont seulement à éviter en cas de déficit en G6PD associé à une anémie hémolytique chronique, mais peuvent toutefois être administrés à doses thérapeutiques dans les variantes moins sévères: acide acétylsalicylique, acide ascorbique (vitamine C), les quinolones, co-trimoxazole, phytoménadione (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoin, paracétamol, sulfasalazine, thiamphénicol. Ceci est mentionné dans les rubriques "Effets indésirables" et "Précautions particulières" du médicament dans le Répertoire. Les gouttes oculaires au chloramphénicol sont à éviter chez les patients atteints d'un déficit en G6PD, en raison de l'augmentation possible du risque de cataracte. [Source: "*Commentaren Medicatiebewaking*"].

Intro 6.3. Interactions des médicaments

- Sont mentionnés ici les principes généraux concernant les interactions médicamenteuses. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.7*.
- Voir aussi les modules e-learning
 - "*Interactions - (pas) si simples?*"
 - "*Interactions - les 'usual suspects'*"
 - *Prise en charge des interactions dans la pratique.*



- L'effet d'un médicament peut être influencé par d'autres médicaments mais il peut aussi être influencé par l'alimentation, l'alcool et la fumée de cigarette. Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, nous renvoyons aux *Folia de mars 2017*.
- L'administration de plusieurs médicaments est souvent utile, et parfois nécessaire pour obtenir un effet additif (par exemple dans l'hypertension). Parfois, une interaction est souhaitée et les médicaments sont combinés dans une association fixe, un médicament inhibant le métabolisme de l'autre (exemples: lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, nirmatrelvir + ritonavir (un inhibiteur du CYP3A4), elvitégravir ou darunavir + cobicistat (un inhibiteur du CYP3A4)).
- L'administration de deux ou plusieurs médicaments, et en particulier la polymédication, peuvent toutefois entraîner des interactions indésirables ou entraver l'observance thérapeutique. Nous nous intéressons ci-dessous surtout aux interactions indésirables dont la pertinence clinique est estimée en fonction de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. **Il est souvent difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction**, la variabilité interindividuelle étant importante. En outre, la survenue d'interactions, ainsi que le degré de sévérité des interactions, sont fortement influencés par d'autres facteurs tels que les pathologies sous-jacentes, l'âge, la prédisposition génétique, les traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée d'utilisation.
- L'association de médicaments qui présentent des interactions doit toujours faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. L'administration concomitante constitue rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois un ajustement de la posologie. Il faut être particulièrement prudent lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (voir *Intro.6.2*). Lorsque l'impact peut être cliniquement significatif, la meilleure option consiste souvent à utiliser un médicament alternatif ou à arrêter (temporairement) un médicament moins nécessaire.
- Pour certains groupes de médicaments très spécialisés présentant une très forte probabilité d'interactions, il existe des sites Web utiles et libres d'accès:
 - concernant les médicaments contre le VIH www.hiv-druginteractions.org,
 - concernant les médicaments contre l'hépatite B et C www.hep-druginteractions.org,
 - concernant les antitumoraux <https://www.cancer-druginteractions.org> (n'est plus mis à jour depuis juin 2022),
 - concernant les médicaments utilisés dans la COVID-19 <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée, probablement parce que contrairement aux interactions pharmacocinétiques, elles ne peuvent pas être détectées par mesure des concentrations plasmatiques.

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**.
- Les effets des médicaments peuvent être potentialisés ou inhibés par d'autres médicaments. 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), ou de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (p.ex. en perturbant l'homéostasie cardio-vasculaire ou le processus normal de 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 pour les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.2*).

Interactions pharmacocinétiques

- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. On parle **d'interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament (le "médicament cible") 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 des concentrations seront souvent sans conséquences.
- **L'augmentation de la concentration** d'un médicament 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.6.2*). Avec ces substrats, il convient également d'être vigilant vis-à-vis d'interactions pharmacodynamiques.
- Une **diminution des concentrations plasmatiques** peut entraîner 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.
- Il convient d'être très attentif aux interactions qui entraînent une accélération ou un ralentissement du **métabolisme** hépatique du substrat ("médicament cible").
 - Le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques peut renforcer la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs enzymatiques atténue la réponse.
 - Des exceptions sont possibles. Pour un certain nombre de médicaments, appelés « prodrogues », la transformation en métabolite actif est nécessaire pour obtenir l'effet (par exemple, le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène, le prasugrel). Pour ces médicaments, les conséquences de l'inhibition et de l'induction enzymatique sont inversées : le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques entraîne une diminution de la transformation en médicament actif et peut donc atténuer la réponse. Pour les médicaments se transformant en métabolites actifs mais qui sont eux-mêmes actifs (par exemple le tramadol), la situation est plus complexe et les conséquences de l'induction ou de l'inhibition enzymatique sont difficiles à prévoir.
- **Interactions impliquant le CYP450**
 - Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 (CYP) 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. Le *Tableau Ic.* et *Le Tableau Ie.* reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de ces isoenzymes CYP.
 - 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, le jus de pampleousse/pomélo et les extraits de plantes 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. Il est clair que l'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur peut être plus important si le "médicament cible" (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme, et si la marge thérapeutique-toxique est étroite.
 - Les interactions au niveau des 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.
- **Interactions impliquant des protéines de transport membranaires**
 - La glycoprotéine P (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 de leurs substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique de leurs substrats. Le *Tableau Id.* et *Le 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.

- À l'inverse de la P-gp, les transporteurs **OAT (organic anion transporters)** et **OATP (organic anion transporting polypeptides)** facilitent l'entrée des substrats dans la cellule. Ces transporteurs sont situés sur les membranes cellulaires de divers organes. Au niveau du rein, ces transporteurs (surtout OAT1 et OAT3) sont impliqués dans l'excrétion rénale de certains médicaments : ils diminuent les concentrations plasmatiques du médicament. Le probénicid étant un inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3, il peut diminuer l'excrétion rénale de certains médicaments (par exemple, les pénicillines, certaines céphalosporines, le méthotrexate). Au niveau du foie, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 jouent un rôle important dans l'absorption de certains médicaments. La ciclosporine étant un inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, elle peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan. Certains inhibiteurs de la protéase du VIH (atazanavir + ritonavir ; lopinavir + ritonavir) et le roxadustat sont des inhibiteurs de l'OATP et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques des statines. Les interactions impliquant l'inhibition de l'OATP sont souvent complexes et donc imprévisibles.

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. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir *Intro.6.3.*

	Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none"> • Agomélatine, amitriptyline, anagrélide, asénapine, bendamustine, binimétinib, clomipramine, clozapine, caféine, dacarbazine, déférasirox, duloxétine, flécaïnide, flutamide, frovatriptan, imipramine, léflunomide, lidocaïne, mélatonine, olanzapine, ondansétron, pifénidone, pomalidomide, rasagiline, riluzole, ropinirole, ropivacaïne, théophylline, tizanidine, 	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir, ciprofloxacine, caféine, déférasirox, estrogènes et estroprogestatifs, éthinylestradiol, fluvoxamine, givosiran, méthoxsalène, propafénone, stiripentol, ticlopidine, vemurafenib 	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib, binimétinib, carbamazépine, fumée de cigarettes, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, tériflunomide



	warfarine, zolmitriptan		
CYP2B6	<ul style="list-style-type: none"> Bupropione, cyclophosphamide, éfavirenz, eskétamine, ifosfamide, méthadone, névirapine, propofol, thiotépa, tramadol (prodrogue) 	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel, ticlopidine, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazépine, cénobamate, éfavirenz, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, carbamazépine, clonazépam, dabrafénib, enzalutamide, fluvastatine, ibuprofène, imatinib, lopéramide, montélukast, ozanimod, paclitaxel, pioglitazone, remdésivir, répaglinide, riociguat, roxadustat, sélexipag, tréprostinil, tucatinib, zopiclone 	<ul style="list-style-type: none"> Abirateron, clopidogrel, co- trimoxazole, déférasirox, selpercatinib, tériflunomide, triméthoprime 	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicine
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> Abrocitinib, acénocoumarol, avatrombopag, acide valproïque, bosentan, candésartan, carvédilol, célécoxib, co- trimoxazole, diclofénac, fluconazol, flurbiprofène, fluvastatine, glibenclamide, gliclazide, 	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, asciminib, capécitabine, céritinib, co- trimoxazole, fluconazole, fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, ivacaftor, miconazole, noscapine, sulfaméthoxazole, tégafor, 	<ul style="list-style-type: none"> Apalutamide, aprépitant, bosentan, carbamazépine, dabrafénib, enzalutamide, fosaprépitant, létermovir, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, ritonavir



	<p>glimépiride, glipizide, gliquidone, ibuprofène, indométacine, irbésartan, losartan, méloxicam, naproxène, nitisinon, phénobarbital, phenprocoumone, phénytoïne, piroxicam, rosuvastatine, siponimod, sulfaméthoxazole, tetrahydrocannabi nol, torasémide, valsartan, vismodégib, warfarine</p>	<p>voriconazole</p>	
CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> • abrocitinib, acide valproïque, ambrisentan, brivaracétam, cannabidiol, citalopram, clopidogrel (prologue), trimoxazol, diazépam, escitalopram, ésoméprazole, étravirine, fédrationib, fluconazol, labétalol, lansoprazole, léflunomide, moclobémide, oméprazole, pantoprazole, pentamidine, phénobarbital, phénytoïne, proguanil, rabéprazole, sertraline, 	<ul style="list-style-type: none"> • Cénobamate, esoméprazole, etravirine, fédrationib, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, isoniazide, moclobémide, modafinil, oméprazole, ticlopidine, topiramate, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamide, efavirenz, enzalutamide, létermovir, rifampicine



	<p>terbinafine, thalidomide, ticlopidine, trimethoprim, voriconazole, zonisamide</p>		
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Almotriptan, amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvédilol, clomipramine, clonidine, clozapine, codéine (prologue), dapoxétine, darifénacine, dextrométhorphan e, diphenhydramine, dihydrocodéine, donépézil, duloxétine, éliglustat, éthylmorphine (prologue), fingolimod, flécaïnide, fluoxétine, fluvoxamine, galantamine, halopéridol, imipramine, métoprolole, métoprolole, miansérine, nébivolol, nortriptyline, oxycodone, palipéridone, palonosétron, paroxétine, pitolisant, prométhazine, propafénone, propranolol, ranolazine, remdésivir, rispéridone, 	<ul style="list-style-type: none"> Abiratérone, amiodarone, bupropione, célécoxib, cinacalcet, citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fédratinib, fluoxétine, fluvoxamine, givosiran, mirabégron, moclobémide, panobinostat, paroxétine, pitolisant, propafénone, ranolazine, ritonavir, sertraline, terbinafine, vemurafenib, venlafaxine 	



	<p>sertindole, tamoxifène (prodrogue), tamsulosine, tétrabénazine, timolol, toltérodine,</p> <p>tramadol (prodrogue), venlafaxine, vortioxétine, yohimbine</p>		
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> Abémaciclib, abiratérone, acalabrutinib, alectinib, alfentanil, alfuzosine, almotriptan, alpelisib, alprazolam, ambrisentan, amiodarone, amlodipine, anastrozole, apixaban, aprémilast, aprépitant, aripiprazole, artéméther, asciminib, atazanavir, atogépant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, axitinib, bédaquiline, bétaméthasone, bexarotène, bictégravir, bortézomib, bosentan, bosutinib, brentuximab védotine, brigatinib, bromocriptine, budésonide, 	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib, aprépitant (pendant les 3 jours de traitement), asciminib, atazanavir, céritinib, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, érythromycine, fédratinib, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprénavir, fosaprépitant (pendant les 3 jours de traitement), idébénone, idéalisis, imatinib, isavuconazole, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole, lapatinib, larotrectinib, létermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pazopanib, 	<ul style="list-style-type: none"> Apalutamide, aprepitant (après la fin du traitement), bexarotène, bosentan, brigatinib, carbamazépine, cénobamate, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, étravirine, fosaprépitant (après la fin du traitement), lorlatinib, lumacaftor, millepertuis, mitotane, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénylbutyrate de glycérol, phénytoïne, pitolisant, primidone, rifabutine, rifampicine, rifamycine, rufinamide, topiramaat (hoge dosis), vemurafenib



	<p>bupivacaïne, buprénorphine, cabazitaxel, cabergoline, cabozantinib, cannabidiol, carbamazépine, cariprazine, chlorphénamine, chlormadinone, céritinib, ciclosporine, clarithromycine, clindamycine, clobazam, clonazépam, clopidogrel, cobicistat, cobimétinib, colchicine, trimoxazole, crizotinib, cyclofosfamide, dabrafénib, darifénacine, darolutamide, darunavir, dasatinib, desfésotérodine, désogestrel, dexaméthasone, diénogest, dihydroergotamine, diltiazem, disopyramide, disulfiram, docétaxel, dolutégravir, dompéridone, donépézil, doxorubicine, dropéridol, drospirénone, dutastéride, ébastine, elbasvir, élétriptan, élexacaftor, eliglustat, elvitégravir,</p>	<p>pamplemousse/pomélo, posaconazole, ranolazine, ribociclib, ritonavir, roxithromycine, saquinavir, selpercatinib, stiripentol, ticagrélor, tipranavir, tucatinib, vérapamil, voriconazole</p>	
--	---	---	--



	<p>encorafénib, enfortumab vedotin, entrectinib, éplérénone, éravacycline, ergotamine, erlotinib, érythromycine, eskétamine, estradiol, estriol, estrogènes, estroprogestatifs, éthinyloestradiol, éthosuximide, étonogestrel, étoposide, éverolimus, exémestane, fédralinib, félodipine, fentanyl, fésotérodine, finastéride, finérénone, fingolimod, flurazépam, fluticasone, fosamprénavir, fosaprépitan, fostemsavir, galantamine, géfitinib, gestodène, giltéritinib, granisétron, grazoprévir, guanfacine, halopéridol, hydrocortisone, ibrutinib, idéalisib, ifosfamide, imatinib, indacatérol, irinotécan, isavuconazole, isradipine, itraconazole,</p>		
--	--	--	--



	<p>ivabradine, ivacaftor, ivermectine, ixazomib, kétoconazole, lapatinib, lansoprazole, larotrectinib, lenvatinib, lercanidipine, létrozole, lévonorgestrel, lidocaïne, lopéramide, lopinavir, loratadine, lorlatinib, luméfantrine, macitentan, maraviroc, maribavir, méfloquine, méthadone, méthylprednisolone, midazolam, midostaurine, mifépristone, mirabégron, modafinil, mométasone, naloxone, nétipitant, névirapine, nicardipine, nifédipine, nilotinib, nimodipine, nirmatrelvir, nomégestrol, norelgestromine, olaparib, osimertinib, oxybutynine, oxycodone, paclitaxel, palbociclib, panobinostat, pazopanib, pérampanel,</p>		
--	---	--	--



	<p>pimozide, pitolisant, ponatinib, pralsétinib, prednisone, prednisolone, progestatifs, quétiapine, ranolazine, réboxétine, quinidine, quinine, régorafénib, remdésivir, ribociclib, rifabutine, rilpivirine, rifaximine, rimégépant, riociguat, rispéridone, ritonavir, rivaroxaban, ruxolitinib, salmétérol, saquinavir, saxagliptine, selpercatinib, sertindole, sildénafil, silodosine, simvastatine, siponimod, sirolimus, sitagliptine, solifénacine, sonidégib, sorafénib, sufentanil, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifène, tamsulosine, terbinafine, temsirolimus, testostérone, tezacaftor, ticagrélor, thiotépa,</p>		
--	--	--	--



	tiagabine, ticlopidine, tinidazole, tipranavir, tofacitinib, toltérodine, tolvaptan, topiramate, trabectédine, trastuzumab emtansine, trazodone, triamcinolone, triazolam, trimethoprim, tucatinib, ulipristal, upadacitinib, vandétanib, vardénafil, velpatasvir, vémurafénib, vénetoclax, vérapamil, vilantérol, vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vismodégib, voriconazol, voxilaprévir, yohimbine, zanubrutinib, zolpidem, zonisamide, zopiclone		
--	---	--	--

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. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir *Intro.6.3.*

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
Acalabrutinib, afatinib, alfentanil, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, apixaban, atazanavir, atogépan, atorvastatine,	Abémaciclib, azithromycine, ciclosporine, diltiazem,	amiodarone, brigatinib, clarithromycine, érythromycine,
		Apalutamide, carbamazépine, lorlatinib, millepertuis, rifampicine



azithromycine, brentuximab canagliflozine, védotine, carvédilol, budésoude, cétirizine, ciclosporine, citalopram, clopidogrel, cobimétinib, colchicine, dabigatran, darolutamide, dabrafénib, dasatinib, daunorubicine, desloratidine, dexaméthasone, digoxine, diltiazem, docétaxel, dompéridone, doxorubicine, dropéridol, édoxaban, elbasvir, élétriptan, eliglustat, emtricitabine, erlotinib, érythromycine, éthinylestradiol, étoposide, évérolimus, fentanyl, fexofénadine, fidaxomicine, fostemsavir, géfitinib, gilteritinib, glécaprévir, grazoprévir, imatinib, indacatérol, irinotécan, itraconazole, lapatinib, larotrectinib, ledipasvir, lenvatinib, linagliptine, lopéramide, loratadine, maraviroc, méfloquine, méthylprednisolone, mirabégron, mitomycine, morphine, naloxone, nilotinib, niraparib, nintédanib, nortriptyline, ondansétron, odévixibat, oséltamivir, paclitaxel, paroxétine, pibrentasvir, pralsétinib, pomalidomide, posaconazole, prednisone, raltégravir, ranolazine, rélugolix, remdésivir, rifampicine, rifaximine, rimégépan, riociguat, rispéridone, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, sertraline, silodosine, sirolimus, sitagliptine, sofosbuvir, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, talazoparib, temsirrolimus, ténofovir, tépotinib, ticagrélol, tipranavir, tolvaptan, topotécan, trabectédine, tucatinib, uméclidinium, velpatasvir, vénetoclax, venlafaxine, vérapamil, vilantérol, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vismodégib, voxilaprévir	glécaprévir, idébénone, isavuconazole, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole, lapatinib, ledipasvir, maribavir, pibrentasvir, propafénone, ranolazine, ritonavir, saquinavir, tépotinib, ticagrélol, tucatinib, vandétanib, velpatasvir, vénétoclax, vérapamil, voxilaprévir
--	---

Le 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. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir *Intro.6.3.*



	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
abémaciclib	3A4	P-gp	
abiratérone	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	3A4 P-gp	3A4	1A2
acénocoumarol	2C9		
acide valproïque	2C9 2C19		
afatinib	P-gp		
agomélatine	1A2		
alectinib	3A4		
alfentanil	3A4 P-gp		
alfuzosine	3A4		
almotriptan	2D6 3A4		
alpelisib	3A4		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodarone	2C8 3A4	2C9 2D6 P-gp	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
anagrélide	1A2		
anastrozole	3A4		
apalutamide			2C9 2C19 3A4 P-gp
apixaban	3A4 P-gp		
aprémilast	3A4		
aprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
aripiprazole	2D6 3A4		
artéméther	3A4		
asciminib	3A4	3A4 2C9	
asénapine	1A2		
atazanavir	3A4 P-gp	3A4	
atogépant	3A4 P-gp		
atomoxétine	2D6		



atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	3A4		
azithromycine	P-gp	P-gp	
bédaquiline	3A4		
bendamustine	1A2		
bétaméthasone	3A4		
bexarothène	3A4		3A4
bictégravir	3A4		
binimetinib	1A2 P-gp		
bortézomib	3A4		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
bosutinib	3A4		
brentuximab védotine	3A4 P-gp		
brigatinib	3A4	P-gp	3A4
brivaracétam	2C19		
bromocriptine	3A4		
budésonide	3A4 P-gp		
bupivacaïne	3A4		
buprénorphine	3A4		
bupropione	2B6	2D6	
cabazitaxel	3A4		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	3A4		
canagliflozine	P-gp		
candésartan	2C9		
cannabidiol	2C19, 3A4		
caféine	1A2	1A2	
capécitabine		2C9	
carbamazépine	2C8 3A4		1A2 2B6 2C9 3A4 P-gp
cariprazine	3A4		
carvédilol	2C9 2D6 P-gp		
célécoxib	2C9	2D6	



cénobamate		2C19	2B6 3A4
céritinib	3A4 P-gp	2C9 3A4	
cétirizine	P-gp		
chlorphénamine	3A4		
chlormadinone	3A4		
ciclosporine	3A4 P-gp	P-gp	
cinacalcet		2D6	
ciprofloxacine		1A2	
citalopram	2C19 P-gp	2D6	
clarithromycine	3A4	3A4 P-gp	
clindamycine	3A4		
clobazam	3A4		
clomipramine	1A2 2D6		
clonazépam	2C8 3A4		
clonidine	2D6		
clopidogrel (prodrogue)	2C19 3A4 P-gp	2B6 2C8	
clozapine	1A2 2D6		
cobicistat	3A4	2D6 3A4	
cobimétinib	3A4 P-gp		
codéine (prodrogue)	2D6		
colchicine	3A4 P-gp		
co-trimoxazole	2C9 2C19 3A4	2C8 2C9	
crizotinib	3A4	3A4	
cyclophosphamide	2B6, 3A4		
dabigatran	P-gp		
dabrafénib	2C8 3A4 P-gp		2C9, 3A4
dacarbazine	1A2		
dapoxétine	2D6		
darifénacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4 P-gp		
dasatinib	3A4 P-gp		
daunorubicine	P-gp		
déférasirox	1A2	1A2 2C8	



desfésotérodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
désogestrel	3A4		
dexaméthasone	3A4 P-gp		
dextrométhorphane	2D6		
diazépam	2C19		
diclofénac	2C9		
diénogest	3A4		
digoxine	P-gp		
dihydroergotamine	3A4		
dihydrocodéine	2D6		
disufiram	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
diphenhydramine	2D6	2D6	
disopyramide	3A4		
docétaxel	3A4 P-gp		
dolutégravir	3A4		
dompéridone	3A4 P-gp		
donépézil	2D6 3A4		
doxorubicine	3A4 P-gp		
dropéridol	3A4 P-gp		
drospirénone	3A4		
duloxétine	1A2 2D6	2D6	
dutastéride	3A4		
ébastine	3A4		
édoxaban	P-gp		
éfavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
elbasvir	3A4 P-gp		
élétriptan	3A4 P-gp		
élexacaftor	3A4		
éliglustat	2D6 3A4 P-gp		
élvitégravir	3A4		
emtricitabine	P-gp		
encorafénib	3A4		



enfortumab vedotin	3A4		
entrectinib	3A4	3A4	
enzalutamide	2C8		2C9 2C19 3A4
éplérénone	3A4		
éravacycline	3A4		
ergotamine	3A4		
erlotinib	3A4 P-gp		
érythromycine	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
escitalopram	2C19	2D6	
eskétamine	2B6 3A4		
ésoméprazole	2C19	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
estrogènes	3A4	1A2	
estroprogestatifs	3A4	1A2	
éthynylestradiol	3A4 P-gp	1A2	
éthosuximide	3A4		
éthylmorphine (prodrogue)	2D6		
étonogestrel	3A4		
étoposide	3A4 P-gp		
étravirine	2C19	2C19	3A4
évérolimus	3A4 P-gp		
exémestan	3A4		
fédératinib	3A4	2C19 2D6 3A4	
féلودipine	3A4		
fentanyl	3A4		
fésotérodine	3A4		
fexofénadine	P-gp		
fidaxomicine	P-gp		
finastéride	3A4		
finérénone	3A4		
fingolimod	2D6 3A4		
flécaïnide	1A2 2D6		
fluconazole	2C9, 2C19	2C9 2C19 3A4	



fluoxétine	2D6	2C9 2C19 2D6 3A4	
fluorouracil		2C9	
flurazépam	3A4		
flurbiprofène	2C9		
flutamide	1A2		
fluticasone	3A4		
fluvastatine	2C8 2C9	2C9	
fluvoxamine	2D6	1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
fosamprénavir	3A4	3A4	
fosaprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
fostemsavir	3A4 P-gp		
frovatriptan	1A2		
fumée de cigarettes			1A2
galantamine	2D6 3A4		
géfitinib	3A4		
gestodène	3A4		
giltéritinib	3A4 P-gp		
givosiran		1A2 2D6	
glécaprévir	P-gp	P-gp	
glibenclamide	2C9		
gliclazide	2C9		
glimépiride	2C9		
glipizide	2C9		
gliquidone	2C9		
granisétron	3A4		
grazoprévir	3A4 P-gp		
guanfacine	3A4		
halopéridol	2D6 3A4		
hydrocortisone	3A4		
ibuprofène	2C8 2C9		
ibrutinib	3A4		
idébénone		3A4 P-gp	
idélalisib	3A4	3A4	



ifosfamide	2B6 3A4		
imatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4	
imipramine	1A2 2D6		
indacatérol	3A4 P-gp		
indométacine	2C9		
irbésartan	2C9		
irinotécan	3A4 P-gp		
isavuconazole	3A4	3A4, P-gp	
isoniazide		2C19	
isradipine	3A4		
itraconazole	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	2C9 3A4 P-gp	
ivermectine	3A4		
ixazomib	3A4		
kétoconazole	3A4	3A4 P-gp	
labétalol	2C19		
lansoprazole	2C19 3A4		
lapatinib	3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp	
larotrectinib	3A4 P-gp	CYP3A4	
lédipasvir	P-gp	P-gp	
léflunomide	1A2 2C19		
lenvatinib	3A4 P-gp		
lercanidipine	3A4		
létermovir		3A4	2C9 2C19
létrozole	3A4		
lévonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	P-gp		
lopéramide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	3A4	3A4	
loratidine	3A4 P-gp		
lorlatinib	3A4		3A4 P-gp
losartan	2C9		



lumacaftor			3A4
luméfantine	3A4		
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
méfloquine	3A4 P-gp		
mélatonine	1A2		
méloxicam	2C9		
méthadone	2B6 3A4		
méthoxsalène		1A2	
méthylprednisolone	3A4 P-gp		
métoclopramide	2D6		
métoprolol	2D6		
miansérine	2D6		
miconazole		2C9	
midazolam	3A4		
millepertuis			3A4 P-gp
midostaurine	3A4		
mifépristone	3A4		
mirabégron	3A4 P-gp	2D6	
mitomycine	P-gp		
mitotane			3A4
moclobémide	2C19	2C19 2D6	
modafinil	3A4	2C19	3A4
mométasone	3A4		
montélukast	2C8		
morphine	P-gp		
naloxone	3A4 P-gp		
naproxène	2C9		
nébivolol	2D6		
nétupitant	3A4	3A4	
névirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifédipine	3A4		



nilotinib	3A4 P-gp	3A4	
nimodipine	3A4		
nintédanib	P-gp		
niraparib	P-gp		
nirmatrelvir	3A4		
nitisinon	2C9		
nomégestrol	3A4		
norelgestromine	3A4		
norfloxacin		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odévixibat	P-gp		
olanzapine	1A2		
olaparid	3A4		
oméprazole	2C19	2C19	
ondansétron	1A2 P-gp		
oséltamivir	P-gp		
osimertinib	3A4		
ozanimod	2C8		
oxcarbazépine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodone	2D6 3A4		
paclitaxel	2C8 P-gp 3A4		
palbociclib	3A4		
panobinostat	3A4	2D6	
palipéridone	2D6		
pamplemousse		3A4	
palonosétron	2D6		
pantoprazole	2C19		
paroxétine	2D6 P-gp	2D6	
pazopanib	3A4	3A4	
phénobarbital	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4
phenprocoumon	2C9		
phénytoïne	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4



pentamidine	2C19		
pérampanel	3A4		
phénylbutyrate de glycérol			3A4
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	3A4		
pioglitazone	2C8		
pirfénidone	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	3A4 2D6	2D6	3A4
pomalidomide	1A2 P-gp		
pomélo		3A4	
ponatinib	3A4		
posaconazole	P-gp	3A4	
pralsétinib	3A4 P-gp		
prednisone	3A4 P-gp		
prednisolone	3A4		
primidone			1A2 2C9 3A4
progestatifs	3A4		
proguanil	2C19		
prométhazine	2D6		
propafénone	2D6	1A2 2D6 P-gp	
propofol	2B6		
propranolol	2D6		
quétiapine	3A4		
quinidine	3A4		
quinine	3A4		
rabéprazole	2C19		
raltégravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
répaglinide	2C8		
reboxétine	3A4		
régorafénib	3A4		
rélugolix	P-gp		



remdésivir	2C8 2D6 3A4		
ribociclib	3A4	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
rifamycine			3A4
rifaximine	3A4 P-gp		
riluzole	1A2		
rilpivirine	3A4		
rimégé pant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 3A4 P-pg		
rispéridone	2D6 3A4 P-gp		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	2B6 2C9
rivaroxaban	3A4 P-gp		
ropinirole	1A2		
ropivacaïne	1A2		
rosuvastatine	2C9		
roxadustat	2C8		
roxithromycine		3A4	
rufinamide			3A4
ruxolitinib	3A4		
salmétérol	3A4		
saquinavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
saxagliptine	3A4 P-gp		
sélexipag	2C8		
selpercatinib	3A4	2C8 3A4	
sertindole	2D6 3A4		
sertraline	2C19 P-gp	2D6	
sildénafil	3A4		
silodosine	3A4 P-gp		
simvastatine	3A4		
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	3A4 P-gp		
sitagliptine	3A4 P-gp		



sofosbuvir	P-gp		
solifénacine	3A4		
sonidégeb	3A4		
sorafénib	3A4 P-gp		
stiripentol		1A2 3A4	
sufentanil	3A4		
sulfaméthoxazole	2C9	2C9	
sunitinib	3A4 P-gp		
tacrolimus	3A4 P-gp		
tadalafil	3A4		
talazoparib	P-gp		
tamoxifène (prodrogue)	2D6 3A4		
tamsulosine	2D6 3A4		
tégafur		2C9	
temsirrolimus	3A4 P-gp		
ténofovir	P-gp		
tépotinib	P-gp	P-gp	
terbinafine	2C19 3A4	2D6	
tériflunomide		2C8	1A2
testostérone	3A4		
tétrabénazine	2D6		
tétrahydrocannabinol	2C9		
tezacaftor	3A4		
thalidomide	2C19		
théophylline	1A2		
thiotépa	2B6 3A4		
tiagabine	3A4		
ticagrélor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine	2C19 3A4	1A2 2B6 2C19	
timolol	2D6		
tinidazol	3A4		
tipranavir	3A4 P-gp	3A4	
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		



toltérodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramate	3A4	2C19	
topotécan	P-gp		
torasémide	2C9		
trabectédine	3A4 P-gp		
tramadol (prodrogue)	2B6 2D6		
trastuzumab emtansine	3A4		
trazodone	3A4		
tréprostínil	2C8		
triamcinolone	3A4		
triazolam	3A4		
triméthoprième	2C19 3A4	2C8	
tucatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ulipristal	3A4		
uméclidinium	P-gp		
upadacitinib	3A4		
valsartan	2C9		
vandétanib	3A4	P-gp	
vardénafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
vémurafénib	3A4	2D6	3A4
vénétoclax	3A4 P-gp	P-gp	
venlafaxine	2D6 P-gp	2D6	
vérapamil	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
vilantérol	3A4 P-gp		
vinblastine	3A4 P-gp		
vincristine	3A4 P-gp		
vindésine	3A4		
vinorelbine	3A4 P-gp		
vismodégib	2C9 3A4 P-gp		
voriconazole	2C19 3A4	2B6 2C9 2C19 3A4	
vortioxétine	2D6		
voxilaprévir	3A4 P-gp	P-gp	



warfarine	1A2 2C9		
yohimbine	2D6 3A4		
zanubritinib	3A4		
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zonisamide	2C19 3A4		
zopiclone	2C8 3A4		

Intro 6.4. Médicaments pendant la grossesse

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.6*.
- Voir aussi *Folia de décembre 2006 et Folia de février 2019*.
- L'**acide folique** est administré en période pré- et péri-conceptionnelle (jusqu'à la fin du 1er trimestre), pour prévenir les anomalies du tube neural (voir *14.2.2.6*).
- **Certains vaccins** sont explicitement recommandés aux femmes enceintes par le Conseil Supérieur de la Santé: le vaccin contre la grippe (voir *12.1.1.5*), le vaccin contre la coqueluche (voir *12.1.2.3*), le vaccin contre la COVID-19 (voir *12.1.1.16*) et, en l'absence d'une vaccination antérieure, la primovaccination contre le tétanos (voir *12.1.2.1*). En ce qui concerne la vaccination de la femme enceinte contre le VRS, voir *12.1.1.18*.
- **Toujours évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître** lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire chez la femme enceinte. Cette évaluation doit également prendre en compte les risques, pour la mère et l'enfant, du non-traitement de la mère. Dans un certain nombre de cas, les bénéfices du traitement (chronique) l'emportent sur les risques éventuels (p.ex. en cas d'épilepsie ou d'asthme sévère).
- Dans la mesure du possible, on choisira un médicament qui a déjà fréquemment été utilisé et qui bénéficie d'un long recul d'utilisation, et n'ayant été associé à aucun effet nocif. En période de grossesse, sont par exemple considérés comme choix le plus sûr: le paracétamol en cas de fièvre ou de douleur, et les pénicillines en cas d'infections. Dans tous les cas, on recherchera toujours minimale efficace et on s'efforcera de limiter autant que possible la durée du traitement.
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) adopte souvent une position défensive (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes") et, pour un même principe actif, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis différents pour un même problème (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque"). Le CBIP utilise donc d'autres sources que le RCP comme source principale pour les avertissements repris dans le Répertoire (voir *Intro.2.6*).
- **Terminologie.** Le terme "tératogène" fait classiquement référence au risque d'anomalies congénitales structurelles (absence ou malformation d'un organe), mais il est de plus en plus utilisé pour désigner toutes les conséquences négatives possibles de l'exposition à un médicament pendant la grossesse : les anomalies congénitales structurelles, mais aussi les fausses couches ou mortinaissances, les naissances prématurées, les retards de croissance, ainsi que les effets pharmacologiques chez le nouveau-né et les troubles du développement chez l'enfant en croissance.
- **Risque de base.** Toute femme enceinte présente un risque de base de 10 à 15 % d'avoir une fausse couche et un risque de 2 à 4 % d'avoir un bébé avec une anomalie congénitale, même en l'absence de prise médicamenteuse. En administrant un médicament à une femme enceinte, il faut donc se demander si ce médicament augmente le risque de base.
- **Problématique.** Un effet nocif sur l'enfant à naître n'a été démontré de façon certaine que pour quelques médicaments (voir plus loin). Pour la plupart des médicaments, la situation n'est pas claire et l'innocuité



ne peut être garantie : par exemple, l'expérience chez l'être humain est inexistante ou insuffisamment documentée (c'est particulièrement le cas des médicaments récemment introduits), ou seules des anomalies anecdotiques ont été signalées, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions. Souvent, il n'existe que des informations provenant d'études chez l'animal: elles ne peuvent être extrapolées à l'être humain que dans une mesure très limitée, mais peuvent donner une notion des mécanismes de toxicité. En règle générale, lorsque la substance est tératogène, une augmentation de la posologie et/ou de la durée de traitement va de pair avec une augmentation du risque d'anomalies congénitales et de troubles fonctionnels. Certains médicaments ou leurs métabolites peuvent s'avérer nocifs s'ils sont pris avant la conception. Cela peut être le cas des médicaments à longue demi-vie (p.ex. l'acitrétine, l'amiodarone).

- Le risque lié à la prise d'un médicament dépend souvent du **stade de la grossesse**. Il faut noter que les médicaments embryotoxiques/foetotoxiques à longue demi-vie (tels que l'acitrétine, l'amiodarone) doivent être arrêtés bien avant la conception.
 - Au cours du **premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**, deux périodes sont importantes.
 - La **période entre la conception et l'implantation complète** (période d'environ deux semaines post-conception, donc jusqu'à environ 28 jours après le premier jour des dernières menstruations). S'il y a exposition à un tératogène pendant cette période, le principe du "tout ou rien" s'applique probablement toujours: soit l'exposition est suivie d'une fausse couche, soit d'une grossesse présentant le même risque de base d'avoir un enfant atteint d'anomalies congénitales que dans une grossesse non exposée.
 - **La suite du premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**. En cas d'administration pendant cette période, il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurales: c'est le cas par exemple de certains antiépileptiques (le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque, mais documenté aussi pour le topiramate notamment), de plusieurs antitumoraux, du méthotrexate (même utilisé à faibles doses dans les affections inflammatoires).
 - Des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de certains immunosuppresseurs (p.ex. l'acide mycophénolique), du misoprostol, des rétinoïdes oraux (p.ex. acitrétine, isotrétinoïne), du thalidomide (et par analogie également le lénalidomide et le pomalidomide), de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, et du lithium. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
 - Administrés au cours du **deuxième trimestre (en principe semaine 13 à 26 de la grossesse) et du troisième trimestre (en principe semaine 27 à 40 de la grossesse)**, certains médicaments peuvent provoquer des troubles fonctionnels. 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, des antithyroïdiens et de l'amiodarone. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire. Par exemple, l'acide acétylsalicylique à forte dose et les AINS sont contre-indiqués à partir de la 20 semaine de grossesse.
 - L'utilisation au cours des **dernières semaines de la grossesse** de benzodiazépines et de Z-drugs, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut entraîner des effets pharmacologiques nocifs chez le nouveau-né, notamment des symptômes de sevrage. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
 - En cas d'administration **peu de temps avant l'accouchement**, certains médicaments peuvent influencer les contractions (p.ex. effet inhibiteur sur les contractions avec les β -mimétiques) ainsi que les saignements (p.ex. augmentation avec les ISRS, les IRSN, la vortioxétine, l'acide acétylsalicylique et les AINS). Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
 - Les médicaments administrés à la mère **pendant l'accouchement** peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est notamment le cas des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.



- 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, la phénytoïne et le topiramate), le risque paraissant le plus important avec l'acide valproïque [voir *Folia de mars 2015 et Folia d'avril 2023*]. Concernant le topiramate: voir
- Futurs pères et exposition médicamenteuse: quels sont les risques? [voir aussi *Folia de mai 2024*]
 - Certains médicaments, tels que le finastéride et les ISRS, peuvent altérer la qualité du sperme. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.
 - Il ressort d'études limitées que le risque tératogène n'est pas majoré par les médicaments pris par le père peu avant la conception, à l'exception peut-être du valproate. Une étude suggère un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate dans les trois mois précédant la conception [voir *Folia de mai 2024*].

Intro 6.5. Médicaments pendant l'allaitement

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant l'allaitement. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.6*.
- Voir *Folia de décembre 2006*.
- Certains médicaments possédant une **toxicité organique intrinsèque** et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations 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 et les *Z-drugs*, et les antihistaminiques sédatifs.
- 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.
- Le **moment de la prise du médicament** est important, surtout en cas de prise unique ou occasionnelle. Pour les médicaments à courte durée d'action (courte demi-vie ou sans libération prolongée), il est conseillé d'administrer le médicament immédiatement après l'allaitement: comme la concentration du médicament dans le lait maternel suit généralement la concentration dans le plasma, on évite ainsi le pic de concentration lors de l'allaitement suivant.
- Certains médicaments **stimulent la lactation** (les antagonistes dopaminergiques tels que la dompéridone, le métoclopramide, les antipsychotiques). 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*].
- Certains médicaments peuvent **inhiber la lactation**: surtout les médicaments avec effet dopaminergique, les médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices et peut-être aussi les diurétiques et les antihistaminiques [voir *Folia de mai 2023*].
- Pour **la bromocriptine et la cabergoline**, des dérivés de l'ergot de seigle, l'inhibition de la lactation est mentionnée **comme indication dans le RCP**. La bromocriptine et la cabergoline peuvent être utilisées lorsque l'inhibition de la lactation est souhaitée par la femme ou pour des raisons médicales, et que les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes (pour la bromocriptine, l'indication dans le RCP est limitée aux femmes chez qui l'allaitement doit être évité). En post-partum, de rares cas d'effets indésirables graves cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques ont été rapportés chez la mère. Voir aussi le *chapitre 6.8. du Répertoire* et les *Folia de novembre 2014*.



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, on peut 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.centreantipoisons.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: identification du médicament, quantité et moment de la prise, prise concomitante d'autres substances, telles que drogues ou 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. Les antidotes autorisés en tant que médicaments sont mentionnés dans le chapitre 20.1.

- 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 Centre Antipoisons belge donne des conseils aux professionnels de la santé: "*Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux*" (dernière consultation le 04/03/2024).

- 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. En cas d'intoxication avec un médicament sous forme 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.
- La *diurèse forcée* par diurétiques de l'anse (voir 1.4.1.2.) ou la *diurèse alcaline* sont rarement indiquées, et concernent uniquement les produits qui sont éliminés tels quels par le rein et sont réabsorbés au niveau tubulaire (une diurèse alcaline peut par exemple être indiquée chez certains patients présentant une intoxication aux salicylates).
- 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.

- Dans certaines intoxications, on peut également utiliser du **glucose hypertonique avec de l'insuline**.

Intro 7.2. Médicaments de la trousse d'urgence du 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 papier 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*. 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, et éventuellement de l'oxygène sous forme liquide avec un masque à oxygène, peuvent aussi être utiles.

Le Groupe de Travail "Développement Recommandations de Bonne Pratique Première Ligne" a publié un guide de pratique clinique concernant l'utilisation de la trousse d'urgence: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 1)" (Cloetens H et al., 13/11/2020; via ebp-guidelines.be ou le site Web de *Domus Medica*) et « Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2) » (Cloetens H et al., 21/09/2022; via ebp-guidelines.be).

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 160 - 325 mg comprimés, de préférence sous forme soluble
<i>Vasodilatateur</i>	dinitrate d'isosorbide compr. (sublingual) 5 mg
<i>Agitation (sans signes de psychose ni suspicion de psychose)</i>	lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet® midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml (ou 5 mg/5ml)
<i>Antiémétique</i>	métoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Antiépileptiques</i>	midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml; enfants : - enfants < 25 kg: midazolam amp. i.m. 5 mg/5 ml (les ampoules peuvent aussi être administrées par voie buccale, mais il s'agit d'une utilisation <i>off-label</i>); - enfants jusqu'à 18 ans : aussi midazolam solution buccale (ser. préremplie) ou éventuellement diazépam amp. 10 mg/2 mg via rectiole
<i>Anticholinergique</i>	p.ex. bipéridène 5 mg/1 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)



<i>Antihistaminique par voie parentérale</i>	p.ex. clémastine 2 mg/2 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)
<i>Antipsychotique</i>	halopéridol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) rispéridone compr. (séc.) 1 mg ou 2 mg
<i>Anxiolytique</i>	benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (oral), p.ex. lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet®
<i>Bronchodilatateurs</i>	- salbutamol pour inhalation en flacon pressurisé - ipratropium pour inhalation en flacon pressurisé
<i>Corticostéroïdes</i>	- méthylprednisolone amp. 40 mg/ml et 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 Hypokit (i.m. - i.v. - s.c.) ou poudre unidose nasale (3 mg) - glucose amp. 3 ou 5 g/10 ml (i.v.) ou perfusion 10%
<i>Ocytotique</i>	ocytocine amp. 10 U/1 ml (i.m. ou i.v. lente)
<i>Sympathicomimétique</i>	Adrénaline (syn. épinéphrine) amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) ou en seringue préremplie, ou seringue auto-injectable pour adultes et seringue auto-injectable pour enfants

Intro 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques

- Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales. 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, les vaccins (*voir 12.1. > Précautions particulières*). 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.
- **Prise en charge de l'anaphylaxie** [source: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (2020, WOREL, Ebpracticenet)]:
 - **En cas de problèmes hémodynamiques ou de problèmes respiratoires, une prise en charge en urgence est nécessaire.**
 - **L'adrénaline (syn. épinéphrine) est l'élément essentiel du traitement et doit être administrée immédiatement en cas de suspicion de choc anaphylactique.**
 - **Formes pharmaceutiques (voir 1.9.1.):**
 - L'adrénaline est disponible sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 0,4 mg ou 1 mg d'adrénaline.
 - L'adrénaline est également disponible sous forme de seringues auto-injectables (stylo prérempli) à usage intramusculaire contenant 0,15 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant <20 kg) ou contenant 0,3 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant >20 kg et



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 médecins et autres professionnels de la santé rarement confrontés aux réactions anaphylactiques peuvent utiliser des seringues auto-injectables. Nota bene : les seringues auto-injectables ont une durée de conservation limitée (de 19 mois à 2 ans, selon la spécialité).

- **Effets indésirables:** 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.
- **Voie d'administration:**
 - 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 (à 1/10.000) et l'injection doit se faire lentement, sous monitoring cardiaque.
- Dose d'adrénaline: voir *Tableau Ig*.

Tableau Ig. Dose d'adrénaline

- De l'**oxygène** est administré à haut débit au moyen d'un masque à oxygène, s'il est disponible.
- L'inhalation de **β 2-mimétiques à courte durée d'action** est recommandée pour soulager les symptômes respiratoires dus à la bronchoconstriction, en cas d'effet insuffisant de l'adrénaline sur la bronchoconstriction.
- Les corticostéroïdes ne sont plus considérés comme un élément essentiel de la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Il n'est pas suffisamment prouvé que les corticostéroïdes aient un effet positif sur la mortalité, et les données probantes concernant leur capacité à raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et à empêcher une détérioration tardive, sont de faible qualité. Le "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (2020, *WOREL, Ebpracticenet*) conclut que l'administration d'un corticostéroïde peut être "envisagée", mais son administration par le médecin généraliste n'est pas considérée prioritaire. Si l'on décide d'administrer un corticostéroïde, la méthylprednisolone est recommandée à la dose de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 125 mg par voie intramusculaire (de préférence sans conservateur), ou 32 mg par voie orale.
- Un *antihistaminique H1* est généralement aussi administré, *par voie orale ou parentérale*, en cas d'urticaire, d'œdème et/ou de démangeaisons. Ce traitement a toutefois peu d'effet sur l'hypotension et le bronchospasme, et n'a donc pas de place dans la prise en charge urgente des réactions anaphylactiques.
- Une réaction allergique qui se limite à des symptômes cutanés ne répond pas à la définition d'anaphylaxie. S'il n'y a que des symptômes cutanés, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et un antihistaminique H1 par voie orale ou intramusculaire, éventuellement associé à un corticostéroïde par voie orale ou intramusculaire, est souvent suffisant.



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. Hypolipidémiants
- 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 ayant 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 limitée:

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

Les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2014 et Folia de mars 2019.*
- Crise hypertensive
 - L'hypertension est rarement une urgence. Même en cas de valeurs tensionnelles très élevées, une intervention médicamenteuse immédiate n'est nécessaire qu'en présence d'une atteinte rapidement progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal, ou en cas de (pré)-éclampsie. Une chute trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, particulièrement en cas d'accidents vasculaires cérébraux et 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. 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 SCORE2 ou les critères américains de Framingham. Un traitement antihypertenseur sera toujours associé à des interventions sur les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hyperlipidémie, le diabète, l'obésité et la sédentarité. La prise en charge sera notamment déterminée par la présence ou l'absence d'atteintes organiques.
 - En présence d'une hypertension légère à modérée, la tension doit être mesurée plusieurs fois, à différents moments, avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Le diagnostic sera confirmé par automesure tensionnelle à domicile ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.
 - Une hypertension secondaire est rare; surtout chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique, ce diagnostic peut être envisagé.
 - La prise en charge consiste systématiquement à proposer des mesures hygiéno-diététiques qui diminuent la tension artérielle et le risque cardiovasculaire (perte de poids, sevrage tabagique, modération de la consommation d'alcool, régime méditerranéen, réduction de la consommation de sel, activité physique, réduction du stress), souvent – mais pas nécessairement - en association avec un traitement médicamenteux.
- Traitement médicamenteux
 - La décision d'instaurer un traitement médicamenteux dépend des valeurs tensionnelles, 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 et un faible risque cardio-vasculaire, il est recommandé de commencer par conseiller des modifications du mode de vie. Un traitement médicamenteux ne doit être envisagé que si la pression artérielle reste supérieure aux valeurs seuils (140/90 mmHg) après plusieurs mois d'adaptation du mode de vie. Chez les patients dont les valeurs tensionnelles sont très élevées ($\geq 180/110$ mmHg) ou restent $\geq 160/100$ 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. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention d'accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) par rapport à d'autres antihypertenseurs (voir 1.5).
 - La plupart des guides de pratique clinique préconisent d'associer des antihypertenseurs à faibles doses, plutôt que d'utiliser un seul antihypertenseur dont la dose serait augmentée jusqu'à la dose maximale. Ceci pour limiter le risque d'effets indésirables et parce que les antihypertenseurs utilisés en association ont des modes d'action différents qui peuvent avoir un effet additif sur la baisse de la tension. Certains guides de pratique clinique conseillent de débiter directement le traitement avec une association, mais cette recommandation n'est pas suffisamment basée sur des données d'études [voir *Folia de mars 2019*].
 - Certaines caractéristiques du patient et/ou comorbidités peuvent déterminer le choix de l'antihypertenseur.
 - Un diurétique thiazidique à faible dose est un choix bien étayé chez la plupart des patients qui présentent une hypertension non compliquée, vu les nombreuses études à ce sujet, la bonne



tolérance et le faible coût [voir *Folia d'avril 2020*]. C'est notamment un bon choix 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 justifié chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable, après un infarctus du myocarde, en cas de fibrillation auriculaire ou (en association à d'autres médicaments) en cas d'insuffisance cardiaque.
- Un antagoniste du calcium est justifié en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé et peut être choisi en cas d'angine de poitrine stable.
- Un IECA peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire gauche, par exemple en post-infarctus, et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique).
- Un sartan peut être choisi (mais moins bien étayé que les IECA) en cas de dysfonction ventriculaire gauche, et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique). Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.
- Chez les patients d'origine africaine présentant une hypertension, les antagonistes du calcium et les diurétiques s'avèrent plus efficaces que les β -bloquants, les IECA ou les sartans.
- Chez bon nombre de patients, en particulier ceux qui présentent une hypertension modérée à sévère et/ou un risque cardio-vasculaire élevé justifiant un objectif tensionnel strict, il faudra finalement 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, étant donné qu'ils agissent sur le même système.
- Un traitement antihypertenseur est également utile chez les patients de plus de 65 ans, 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 peut encore se justifier chez les personnes de plus de 80 ans hypertendus en bonne santé. Il convient cependant d'éviter une baisse trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle, avec hypoperfusion des organes vitaux.
- Cibles tensionnelles: une valeur tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg est le premier objectif du traitement dans la directive de l'ESC de 2018. Si le traitement est bien toléré, une tension systolique de 130-139 mmHg devrait être visée. Ceci vaudrait également chez les personnes âgées (+65 et même +80); chez les personnes âgées vulnérables, les cibles tensionnelles doivent être déterminées individuellement, en fonction de la tolérance du patient. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, il est même proposé, si le patient le tolère, de viser une cible tensionnelle systolique inférieure à 130 mmHg (mais pas inférieure à 120 mmHg). Pour la pression artérielle diastolique, une valeur cible de 70-79 mmHg est préconisée pour tous les patients [voir *Folia de mars 2019*].
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu à vie. En fin de vie ou chez les personnes âgées fragiles, on peut toutefois envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter le traitement antihypertenseur.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - Voir *Folia de février 2012*.
 - L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les valeurs seuils et les cibles pour le traitement médicamenteux de l'hypertension pendant la grossesse sont peu documentées. En cas d'hypertension sévère (tension \geq 160/110 mmHg) et en cas d'hypertension accompagnée de symptômes, d'une atteinte organique ou d'un risque élevé (antécédents d'éclampsie, maladie rénale existante), un traitement médicamenteux est recommandé dans tous les guidelines. Chez les femmes enceintes souffrant d'hypertension sans atteinte organique ou sans facteurs de risque, le seuil tensionnel fixé par les guidelines européens est de 150/95 mmHg, bien que certains guidelines abaissent ce seuil à 140/90 mmHg, en particulier en cas d'élévation



persistante des valeurs tensionnelles. Des seuils encore plus stricts (< 140/90 mmHg) sont seulement documentés chez des femmes souffrant d'hypertension préexistante.

- Antihypertenseurs pendant la grossesse:
 - Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur de premier choix. **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués tout au long de la grossesse.**
 - Un β -bloquant (le labétalol étant le mieux documenté) est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. L'utilisation prolongée d'aténolol par la mère pourrait être associée à un retard de croissance intra-utérin. 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, aucune preuve de tératogénicité n'ayant été établie à ce jour. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves (*voir 1.1.2*).
 - L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée.
 - Dans la plupart des sources, les diurétiques sont déconseillés pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. 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). Chez les femmes dont l'hypertension était déjà traitée avant leur grossesse par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
 - Pour les autres antihypertenseurs (alpha-bloquants, clonidine et moxonidine, urapidil), les données concernant l'utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes.
- Les nouveau-nés dont la mère est traitée par des antihypertenseurs doivent être suivis de près, en particulier pendant les premiers jours de vie et en période d'allaitement.
- Allaitement
 - Sont considérés comme sûrs:
 - les β -bloquants labétalol, métoprolol et propranolol
 - les antagonistes du calcium nifédipine et nicardipine
 - les IECA captopril, énalapril et quinapril
 - la méthylidopa
 - Les diurétiques peuvent diminuer la lactation.

Interactions

Avec tous les antihypertenseurs:

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent inhiber l'effet des antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Le choix d'un antihypertenseur à longue durée d'action permet une seule prise journalière. 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.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.



- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier 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

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est limitée (observation d'une augmentation de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque, en comparaison avec les antihypertenseurs qui constituent actuellement le premier choix). Dans les guides de pratique clinique actuels, ils sont seulement proposés, en association à d'autres antihypertenseurs, en cas d'hypertension réfractaire.
- Parmi les α -bloquants disponibles en Belgique, il n'y a plus d' α -bloquant dont l'indication se limite à l'hypertension. Les α -bloquants sont surtout utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (voir 7.2.1.). Parmi les α -bloquants abordés au point 7.2.1., seule la térazosine est également enregistrée pour le traitement de l'hypertension.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension (voir la rubrique "Positionnement").

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 coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème, fatigue et somnolence, céphalées, vertiges.
- Dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation.
- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (Floppy Iris Syndrome) lors d'une opération de la cataracte.
- Réactions allergiques (prurit, éruptions cutanées, rarement angioœdème).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Voir 1.1.

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, leur impact sur la morbidité et la mortalité étant peu documenté.



- La méthylidopa est traditionnellement utilisée en cas d'hypertension artérielle pendant la grossesse. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte de ses effets indésirables potentiellement graves. Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- La clonidine est aussi utilisée en anesthésie générale (indication qui ne figure pas dans le RCP, voir 18.1.5.).
- La guanfacine, qui n'est plus utilisée comme antihypertenseur, est utilisée dans le traitement du TDAH chez l'enfant, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (voir 10.4.). La clonidine est également utilisée *off-label* dans cette indication, sur la base de preuves limitées.

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; affection hépatique aiguë (RCP).
- 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 coronarienne, 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 insuffisants cardiaques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- La méthylidopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse, aucune preuve de tératogénicité n'ayant été établie à ce jour. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves.
- Clonidine et moxonidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Utilisée en fin de grossesse, la clonidine pourrait exposer le nouveau-né à un risque de rebond hypertensif.
- L'utilisation de la clonidine est déconseillée pendant l'allaitement en raison d'une toxicité potentielle chez le nourrisson.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux par la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés.



- Clonidine (et peut-être aussi la moxonidine): risque accru d'hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement chez les patients qui utilisent en outre un β -bloquant.
- La clonidine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 1.1.

1.1.3. Vasodilatateurs

L'urapidil possède des propriétés alpha-bloquantes en plus de ses propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- Voir 1.1.
- En l'absence d'études à long terme avec des critères d'évaluation forts, la place des vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension est limitée.
- L'hydralazine et la dihydralazine ne sont pas disponibles comme spécialités en Belgique, mais elles sont parfois utilisées (importées de l'étranger (voir Intro.2.10.15.) ou préparées en magistrale) dans le traitement des crises hypertensives et en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.

Indications (synthèse du RCP)

- Urapidil:
 - Crises hypertensives.
 - Hypertension périopératoire.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème.
- Hydralazine: aussi syndrome pseudo-lupique (après un traitement prolongé à forte dose).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation au cours du premier trimestre de grossesse (pas ou peu d'informations). Les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Urapidil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Voir 1.1.



1.1.4. Associations

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. En cas d'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant est en cause. 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.
- Certaines associations sont plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément.
- Certains guides de pratique clinique conseillent d'utiliser des associations en traitement initial, mais cette recommandation n'est pas suffisamment étayée par des données d'études [voir *Folia de mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension, lorsque l'utilisation concomitante de deux antihypertenseurs ou plus s'avère nécessaire (voir 1.1.).
- Pour certaines associations, également: maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus; voir 1.2.) et insuffisance cardiaque chronique (voir 1.3.).

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Ceux de chaque substance (voir 1.4., 1.5., 1.6. et 1.7.).
- Pour de nombreuses associations, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique (sévère) sont mentionnées comme contre-indications dans les RCP.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- **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.).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Posologie

- Certaines associations contiennent des doses de principes actifs plus faibles que celles utilisées en monothérapie, afin de réduire le risque d'effets indésirables; d'autres associations contiennent les doses habituelles et sont utilisées pour le traitement de l'hypertension sévère. Nous ne proposons pas de posologie ci-dessous; tous ces produits sont généralement à prendre une fois par jour.

1.2. Angine de poitrine

Dans le traitement médicamenteux de l'angine de poitrine, il convient de privilégier les médicaments qui diminuent aussi la morbidité ou la mortalité cardiaque:

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

Les médicaments dont le bénéfice n'a pas été prouvé à long terme ont une place plus limitée:

- les dérivés nitrés



- la molsidomine
- l'ivabradine
- la ranolazine.

Les β -bloquants et les antagonistes du calcium ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- Angor instable
 - L'angor instable est une urgence qui nécessite une hospitalisation. Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques (dérivés nitrés par voie i.v. et β -bloquants), des antiagrégants (acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur P2Y) et des anticoagulants (héparines, fondaparinux ou bivaluridine). Parfois, une revascularisation rapide (ACTP ou PAC) est également nécessaire. Si le traitement antiagrégant est déjà commencé à domicile, il est important d'utiliser une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 325 mg); si seuls des comprimés gastro-résistants sont disponibles, il faut demander au patient de les croquer (*voir 2.1.1.1.*).
- Crise aiguë d'angine de poitrine ou prévention d'une crise avant un effort ou un stress
 - 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 mieux documentés et ont, outre leur effet symptomatique, un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.
 - Les dérivés nitrés, la molsidomine, l'ivabradine et la ranolazine sont aussi utilisés; pour ces médicaments, seul le bénéfice symptomatique est prouvé.
 - La molsidomine est très peu étudiée; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.
 - 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. Aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité n'a été observé à long terme [*voir Folia de janvier 2013 et Folia de janvier 2015*].
 - La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [*voir Folia d'avril 2021*].
- Dans l'ischémie myocardique silencieuse, on utilise des β -bloquants ou des antagonistes du calcium.
- Chez tous les patients angoreux stables et certainement après un syndrome coronarien aigu, l'administration d'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) et d'une statine (*voir 1.12.1.*) sera également initiée en prévention secondaire (sauf contre-indications). Chez les patients qui sont déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et un hypolipidémiant, un léger effet cardioprotecteur additionnel peut être obtenu avec les IECA ou les sartans.
- Chez les patients angoreux stables, une approche interventionnelle (stenting, pontage aorto-coronaire) induit un contrôle symptomatique légèrement meilleur que l'approche médicamenteuse, en particulier chez les patients dont les crises d'angor sont fréquentes. Toutefois, à long terme, on n'observe pas de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires [*voir Folia de mars 2021*].

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 artérioles et des artères coronaires.



Positionnement

- Voir 1.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Voie sublinguale:
 - Prévention et traitement des crises d'angine de poitrine.
- Voie orale:
 - Prévention des crises d'angine de poitrine.
 - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
 - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique.
- Voie transdermique:
 - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
- Voie intraveineuse:
 - Angine de poitrine instable ou réfractaire.
 - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique persistante.
 - Infarctus aigu du myocarde.

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Cardiomyopathie obstructive, sténose aortique et/ou sténose mitrale.
- Augmentation de la pression intracrânienne.

Effets indésirables

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

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des dérivés nitrés pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.
- Pour la voie sublinguale: expliquer clairement au patient qu'un contact étroit du médicament avec les muqueuses buccales est nécessaire.
- En cas d'effet insuffisant des dérivés nitrés administrés par voie sublinguale, le patient doit demander un avis médical urgent.
- En utilisation chronique, les dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de tolérance, avec diminution de leur efficacité, surtout en cas de concentrations plasmatiques élevées ininterrompues, comme c'est le cas lors de l'usage de préparations transdermiques et en cas d'usage intraveineux. Des périodes intermittentes sans dérivés nitrés sont alors généralement introduites, p.ex. en ne donnant pas de dose le soir ou en retirant le système transdermique pendant au moins 8 heures.
- 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 du thorax en cas de défibrillation, de cardioversion électrique ou de diathermie. Pour des raisons de sécurité, il est préférable de consulter le RCP.

1.2.1.1. Voie sublinguale et/ou orale

1.2.1.2. Voie transdermique

1.2.1.3. Voie intraveineuse

1.2.2. Molsidomine

Positionnement

- Voir 1.2..
- La molsidomine est très peu étudiée; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine, traitement chronique.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la molsidomine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

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.

1.2.3. Ivabradine

Positionnement

- 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.
- Le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine n'est pas clair (voir *Folia de janvier 2015*):
 - Dans l'angine de poitrine, aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité n'a été observé à long terme (voir 1.2.)
 - Dans l'insuffisance cardiaque, le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité (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 si leur efficacité est insuffisante chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 battements/min.
- Insuffisance cardiaque chronique (de classe NYHA II à IV) avec dysfonction systolique, en association au traitement standard ou en cas de contre-indication aux β -bloquants, chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ≥ 75 battements/min.



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).
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Utilisation simultanée du diltiazem ou du vérapamil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.), risque qui peut être exacerbé par la diminution de la fréquence cardiaque.
- Phosphènes (flash lumineux), vue trouble.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'ivabradine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 1c. dans Intro.6.3.).

1.2.4. Ranolazine

Positionnement

- Voir 1.2.
- La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [voir Folia april 2021].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique, en association, de l'angor stable, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux antiangoreux de première intention.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique modérée (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables de la ranolazine sont dose-dépendants: vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, asthénie.
- Léger allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).



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.*).
- La ranolazine est substrat et inhibiteur du CYP3A4, du CYP2D6 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la ranolazine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- La prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant rénal léger à modéré, ainsi que chez l'insuffisant hépatique léger.

1.3. Insuffisance cardiaque

Le traitement de fond médicamenteux de l'insuffisance cardiaque comprend:

- les diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse, *voir 1.4.*)
- les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*) ou les sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*), ou le complexe sacubitril/valsartan (à la place de l'IECA ou du sartan)
- les β -bloquants (documenté avec le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol, *voir 1.5.*)
- un antagoniste de l'aldostérone (*voir 1.4.*)
- une gliflozine (ou inhibiteur du SGLT2, *voir 5.1.8.*)

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 vériciguat

Les diurétiques, les β -bloquants, les IECA et les sartans ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

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. La morphine est administrée en ambulatoire uniquement en cas d'anxiété, de douleur ou de détresse, et l'oxygène est administré en cas de baisse de la saturation en oxygène. En milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse de dérivés nitrés, de milrinone, de lévosimendan, de dobutamine ou de digoxine (seulement en cas d'insuffisance cardiaque associée à une FA avec réponse ventriculaire rapide).
- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite
 - Les diurétiques soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque chronique. En général, les diurétiques de l'anse sont préférés dans cette indication en raison de leur effet diurétique plus puissant. 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 du patient.
- Les β -bloquants sont associés aux IECA dans le palier suivant: ils améliorent aussi la qualité de vie et l'espérance de vie.
- Il faut essayer d'atteindre progressivement les doses habituelles d'IECA et de β -bloquants, dans la mesure où elles sont tolérées.
- Les sartans sont seulement indiqués dans l'insuffisance cardiaque 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: aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie en termes de morbidité ou de 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 1.3.2. et *Folia de décembre 2016*). Certains guides de pratique clinique le proposent également en traitement initial, à la place d'un IECA ou d'un sartan, mais ceci est peu étayé par des données d'études.
- Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) peut également être associé chez les patients dont les plaintes persistent.
- Chez les patients dont les symptômes persistent sous un traitement de fond adéquat avec un IECA ou un sartan et un β -bloquant, certaines gliflozines (voir 5.1.8.) semblent également avoir un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et peut-être aussi sur la mortalité cardio-vasculaire, aussi bien chez les diabétiques que les non-diabétiques. Leur place exacte dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, reste à déterminer [voir *Folia de février 2021*]. Dans certains guides de pratique clinique, elles sont déjà intégrées dans le traitement de fond de tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, bien qu'elles n'aient été étudiées qu'en complément d'un traitement existant chez des patients dont les symptômes persistaient sous le traitement existant.
- L'association d'ivabradine (voir 1.2.3.) peut être envisagée 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 la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair [voir *Folia de janvier 2013*].
- Le véricigat (voir 1.3.3.) peut être envisagé chez des patients ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois. Il diminue surtout les hospitalisations, mais il n'y a pas d'effet sur la mortalité [voir *Folia de mai 2024*].
- 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, un sartan ou le complexe sacubitril/valsartan, il convient de suivre de près la fonction rénale et la kaliémie, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone.
- Pour éviter une hypotension, tout médicament doit être initié à faible dose puis augmentée très progressivement. Ceci vaut particulièrement pour les β -bloquants utilisés dans cette indication.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée:
 - Les diurétiques sont associés à un effet sur les symptômes de surcharge liquidienne.
 - Un effet positif sur les symptômes d'insuffisance cardiaque et/ou sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, a été suggéré pour plusieurs médicaments (β -bloquants, IECA, sartans, complexe sacubitril/valsartan, spironolactone et gliflozines). Aucune classe de médicaments n'a été associée à un effet positif sur la survie dans cette pathologie [voir *Folia de mars 2014, Folia de décembre 2014, Folia de décembre 2020 et Folia de mai 2022*].
 - Le traitement doit être axé sur le contrôle de la tension artérielle et l'équilibre hydrique, et sur la détection et le traitement adéquat des comorbidités, telles que coronaropathie, fibrillation auriculaire, obésité, diabète, insuffisance rénale et hypertension pulmonaire [voir *Folia de décembre 2020*].



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 mieux documentés et leur utilisation est plus sûre (voir 1.8.).
- La métildigoxine a probablement les mêmes propriétés, effets indésirables et interactions que la digoxine, mais la digoxine est beaucoup mieux documentée et bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long.

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 sévère (RCP).

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.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation des glycosides digitaliques pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).



- Une surveillance stricte des concentrations plasmatiques de digoxine pendant la grossesse est indiquée, en raison d'une diminution possible des concentrations plasmatiques suite à une augmentation de sa clairance rénale.

Précautions particulières

- **La marge thérapeutique-toxique est étroite.** La détermination des concentrations plasmatiques de la digoxine (recommandations actuelles: de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml) est indiquée, en particulier 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 digitalique sont dus à des interactions ou à des doses trop élevées. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être réduites. Chez les personnes âgées, la fonction rénale est toujours altérée, et la dose doit être réduite dans tous les cas.
- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, 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 vitesse à laquelle on souhaite 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.

1.3.2. 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.*
- La plus-value du complexe sacubitril/valsartan par rapport à un IECA (ou un sartan), en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'est pas claire. Seule une étude a montré un bénéfice chez des patients présentant des symptômes persistants d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite traités par un IECA ou un sartan, un bêta-bloquant et des diurétiques aux doses maximales. Ce bénéfice était obtenu au prix d'une augmentation encore plus importante du risque d'hypotension et d'angioœdème. Les personnes âgées et les patients insuffisants cardiaques graves étaient sous-représentés dans cette étude [*voir Folia de décembre 2016*]. Il existe peu de données sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires, en ce qui concerne la plus-value du complexe chez les patients dont l'insuffisance cardiaque vient d'être diagnostiquée, les patients n'ayant pas reçu de traitement standard optimisé préalable ou les patients asymptomatiques sous traitement standard optimisé.
- Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*voir 1.3.*), le complexe sacubitril/valsartan ne s'avérait pas supérieur à un sartan en monothérapie [*voir Folia de décembre 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.



Contre-indications

- Celles 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.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

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

Interactions

- Celles des sartans (*voir 1.7.2.*).

Précautions particulières

- Celles des sartans (*voir 1.7.2.*).
- 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).**

1.3.3. Véricigat

Le véricigat est un inducteur de la guanylate cyclase soluble qui a des propriétés vasodilatatrices, comme le riocigat, qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (*voir 1.13.*).

Positionnement

- *Voir 1.3.*
- Chez des adultes avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois, le véricigat ajouté au traitement standard a légèrement diminué le critère d'évaluation primaire composite "décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque" versus placebo. Cette différence est surtout due à la diminution des hospitalisations [*voir Folia de mai 2024*].
- Les résultats n'ont pas montré de différence sur la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire (critères d'évaluation secondaires).
- Le véricigat n'a pas été comparé aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite après une décompensation récente ayant nécessité un traitement intraveineux.

Contre-indications

- Association à d'autres inducteurs de la guanylate cyclase soluble.

Grossesse et allaitement

- Anémie.
- Hypotension.



- Vertiges.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Oedèmes.

Précautions particulières

- Surveiller la tension artérielle (risque d'hypotension).

1.3.4. 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 (uniquement en contexte hospitalier), en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque aiguë grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

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

Précautions particulières

- Une surveillance continue s'impose.

1.3.5. 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 (uniquement en contexte hospitalier), 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; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

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

Précautions particulières

- Une surveillance continue s'impose.



1.4. Diurétiques

Médicaments abordés dans ce chapitre:

- diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse)
- diurétiques d'épargne potassique (antagonistes de l'aldostérone et autres)
- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- 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 (en particulier les thiazides et apparentés, et les diurétiques de l'anse) sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème, p.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, un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté à faible dose en traitement initial est un choix correct, vu les nombreuses études à ce sujet, les effets indésirables limités et le faible coût [*voir Folia d'avril 2020*]. Ceci vaut également 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
 - Il n'y a pas d'études ayant évalué les diurétiques d'épargne potassique en monothérapie dans le traitement initial de l'hypertension.
 - La spironolactone est parfois utilisée comme traitement adjuvant en cas d'hypertension résistante à plusieurs antihypertenseurs.
 - Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère à sévère dont les symptômes persistent malgré un traitement associant un IECA et un β -bloquant, le traitement peut être complété par la spironolactone ou l'éplérénone, moyennant une surveillance de la kaliémie.
 - La finérénone semble efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale et pourrait également diminuer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2 et déjà traités par IECA ou sartans.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique: ils sont encore utilisés dans le mal d'altitude (indication bien documentée mais non mentionnée dans le RCP), dans la crise aiguë de glaucome et parfois, en association à des diurétiques de l'anse, dans les œdèmes sévères dus à une insuffisance cardiaque aiguë décompensée, mais ils ne sont plus utilisés dans le traitement chronique de l'hypertension ou de l'œdème.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre 1.1.
- La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
- Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un diurétique thiazidique ou apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
- Allaitement: les diurétiques peuvent inhiber la lactation.



Précautions particulières

- Vérifier la kaliémie et la natrémie après 2 à 3 semaines de traitement, en particulier chez le sujet âgé.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.

Posologie

- Dans le traitement de l'hypertension, de faibles doses sont utilisées.
- La dose journalière est généralement administrée en une seule prise; il est préférable de ne pas la prendre le soir ou juste 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. 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. L'hydrochlorothiazide est le seul thiazide commercialisé en Belgique, uniquement disponible sous forme d'association (*voir 1.1.4*). La chlortalidone et l'indapamide sont en revanche disponibles en monopréparation. Les thiazides et les substances apparentées entraînent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion de sodium et d'eau.

Positionnement

- *Voir 1.4.*
- Les thiazides sont utilisés en prophylaxie de la lithiase oxalo-calcique (indication non mentionnée dans le RCP), une utilisation qui s'appuie sur des études plus anciennes et de nombreuses années d'expérience. Cependant, dans une étude récente de grande taille, aucun effet n'a été observé avec les thiazides sur la fréquence des récurrences de lithiase rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Rétention hydrosodée, œdème.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
- Allergie aux sulfamidés.
- Goutte active.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

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, surtout à fortes doses. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme, étant donné que, malgré ces effets, les thiazides entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires, même chez les patients diabétiques.
- Troubles de l'érection.



- Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.
- Hydrochlorothiazide: il n'y a pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant. L'hydrochlorothiazide peut diminuer le débit sanguin utéroplacentaire lorsque le traitement est initié en cours de grossesse. Il est donc déconseillé d'initier cette préparation pendant la grossesse.
- Chlorthalidone et indapamide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Les diurétiques thiazidiques ont été associés à certains effets indésirables chez l'enfant à naître (hypoglycémie, thrombopénie, hyponatrémie et hypokaliémie).
- L'utilisation de la chlorthalidone est déconseillée pendant l'allaitement en raison du risque d'accumulation dû à sa longue demi-vie.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association avec des AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium ou à la vitamine D.

Précautions particulières

- Voir 1.4.
- 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.
- Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

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 excrétion plus importante de l'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)

- Œdème 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, œdème d'origine hépatique, rénale ou cardiaque.



- Stimulation de la diurèse en cas de fonction rénale fortement diminuée.

Contre-indications

- Hypokaliémie et hyponatrémie.
- Anurie.
- Encéphalopathie hépatique (RCP).

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, surtout à fortes doses. La pertinence clinique à long terme n'en est pas claire.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.4.*
- Furosémide: les données d'utilisation pendant la grossesse sont généralement rassurantes (pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant selon nos sources). Une augmentation du débit urinaire chez le fœtus est possible. La possibilité d'un lien entre l'utilisation pendant la grossesse et des troubles auditifs ne peut pas non plus être exclue.
- Bumétanide et torasémide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association à un AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru de toxicité des digitaliques 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

- *Voir 1.4.*
- Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout en cas d'utilisation de fortes doses chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose hépatique, ainsi que chez les personnes âgées.
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).

1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique

La spironolactone, l'éplérénone et la finérénone 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.
- Insuffisance cardiaque: la spironolactone bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long que l'éplérénone qui est également beaucoup plus coûteuse et qui n'est remboursée que sous des conditions très spécifiques. La finirénone n'a pas encore été étudiée dans cette indication.
- La finirénone semble efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale et pourrait également diminuer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2 et déjà traités par IECA ou sartans. Pour élucider la place de la finirénone dans cette indication, des données à plus long terme sont nécessaires, ainsi que des études comparatives directes avec les gliflozines (voir *Folia de mars 2023*).

Indications (synthèse du RCP)

- Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq 30\%$, ou $\leq 40\%$ après un infarctus du myocarde).
- Finirénone: insuffisance rénale chronique (avec albuminurie) associée au diabète de type 2.
- 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

- Hyperkaliémie préexistante.
- Eplérénone et spironolactone: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Eplérénone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (voir *Intro.6.2.7*), hyponatrémie.
- Eplérénone et spironolactone: troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des diurétiques d'épargne potassique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- **Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (voir *Intro.6.2.7*).**
- Risque accru d'altération de la fonction rénale en cas d'association à des AINS.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lithium.
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone, un antiandrogène dans le traitement du carcinome de la prostate, en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.
- L'éplérénone et la finirénone sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

Précautions particulières

- Voir 1.4.



- 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.

1.4.3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Positionnement

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne sont plus utilisés dans le traitement chronique de l'hypertension ou d'œdèmes. Ils sont parfois utilisés, en association à des diurétiques de l'anse, dans les œdèmes sévères dus à une insuffisance cardiaque aiguë décompensée.
- Glaucome: les formes orales sont encore utilisées dans le glaucome aigu; les formes topiques (collyres) dans le traitement d'entretien du glaucome à angle ouvert (voir 16.4).
- Le mal d'altitude [voir Folia de mai 2019] et l'hypertension intracrânienne bénigne sont des indications étayées qui ne figurent pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Glaucome (surtout en cas de crise aiguë).

Contre-indications

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

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 (thrombocytopénie, 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.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

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

1.4.4. Associations de diurétiques

Positionnement

- Pour les associations de diurétiques et d'autres antihypertenseurs, voir 1.1.4.
- Des diurétiques d'épargne potassique sont associés aux thiazides ou aux diurétiques de l'anse pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium.
- Il n'existe plus d'association fixe d'un diurétique thiazidique et d'un diurétique d'épargne potassique en Belgique. La spironolactone et un diurétique thiazidique peuvent, si nécessaire, être prescrits séparément.
- Ces préparations peuvent entraîner les effets indésirables de leurs différents composants.



Indications (synthèse du RCP)

- Œdèmes ou hypertension dont le contrôle nécessite une association de plusieurs diurétiques.

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

- Voir 1.4.1.2. et 1.4.2.
- **Contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP) (attention chez les personnes âgées), à cause du risque d'hyperkaliémie avec risque d'arythmies potentiellement fatales.**
- **L'association à des suppléments potassiques doit être évitée pour la même raison. L'administration concomitante d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, IECA, sartans, héparines et triméthoprime (co-trimoxazole)) doit se faire avec prudence (voir Intro.6.2.7).**

1.5. Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ralentissent le rythme cardiaque, diminuent la contractilité myocardique et réduisent les besoins en oxygène du myocarde. Ils provoquent une baisse graduelle de la pression artérielle.

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

- Cardiosélectivité (sélectivité β): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, 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).
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, l'esmolol et le sotalol sont hydrophiles; l'acébutolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le carvédilol, le labétalol, le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont lipophiles.
- Effet vasodilatateur: le carvédilol, le labétalol et le nébivolol.
- Également propriétés alpha-bloquantes: le labétalol et le carvédilol.
- Courte durée d'action: l'esmolol (administré en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol possède, outre ses propriétés bêtabloquantes, des propriétés antiarythmiques. Il est seulement utilisé comme antiarythmique (voir 1.8.3.5.).

L'acébutolol n'est plus disponible depuis janvier 2023.

Positionnement

- *Hypertension (voir 1.1.):* les β -bloquants diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention des accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) que les diurétiques, les antagonistes du calcium, les IECA ou les sartans, bien que cela reste controversé. La majorité des études ayant 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. L'effet est probablement le même pour tous les β -bloquants.
- *Prévention secondaire après un infarctus du myocarde* (pendant minimum 12 mois), notamment en prévention de la mort subite: bénéfice prouvé 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 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 1.8.3.5.).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide:* ralentissement de la fréquence cardiaque, dans le



cadre d'une stratégie de *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (voir 1.8.).

- *Insuffisance cardiaque chronique stable* (voir 1.3.): bénéfique prouvé en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires pour le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol succinate et le nébivolol.
- *Hyperthyroïdie*: traitement symptomatique des symptômes cardiaques jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie (surtout le propranolol).
- *Traitement prophylactique de la migraine* (voir 10.9.2.): les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol) ont, sur la base des preuves disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.
- *Tremblement essentiel*: propranolol.
- *Trac*: propranolol.
- *Glaucome*: traitement local (voir 16.4.2.).
- *Hémangiome infantile prolifératif*: propranolol sirop: depuis le 1 mars 2022, seulement la préparation magistrale est remboursé (à 100%): *solution de chlorhydrate de propranolol FNA* [voir *Folia d'avril 2022*].

Indications (synthèse du RCP)

Comme les β -bloquants forment un groupe hétérogène, aucun β -bloquant ne possède toutes les indications énumérées ci-dessous (voir rubrique "Positionnement" et aussi les cadres posologiques et les RCP pour les indications spécifiques des différents β -bloquants).

- Hypertension.
- Angine de poitrine.
- Prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Arythmies, ralentissement de la fréquence cardiaque.
- Insuffisance cardiaque chronique stable à fraction d'éjection réduite.
- Hyperthyroïdie.
- Tremblement idiopathique, palpitations dans l'anxiété.
- Migraine: traitement prophylactique, voir 10.9.
- Varices œsophagiennes: prévention des hémorragies.
- Propranolol sous forme de sirop: hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique [voir *Folia de septembre 2016*].

Contre-indications

- Maladie du nœud sinusal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout les β -bloquants non cardio-sélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardio-sélectifs (voir rubrique "Précautions particulières").
- Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée.
- Association au vérapamil par voie intraveineuse (voir rubrique "Interactions").
- Carvédilol, nébivolol: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, aussi bien le nébivolol que le métoprolol sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose (ce dernier toutefois uniquement en cas de cirrhose sévère); tandis que le carvedilol est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique (à condition d'en ajuster la dose; voir rubrique "Posologie" pour l'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique).

Effets indésirables

- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort.
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β -bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β -bloquants cardio-sélectifs [voir *Folia de février 2012*].



- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β -bloquants à effet vasodilatateur.
- Troubles de l'érection.
- 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.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycéridémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les β -bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- Plusieurs sources considèrent les β -bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse (le labétalol étant le mieux documenté). L'aténolol en utilisation prolongée peut entraîner un retard de croissance du fœtus. Le labétalol, le métoprolol et le propranolol ont également été associés à un retard de croissance, mais le lien est moins clair avec ces bêta-bloquants. Quant aux autres bêta-bloquants, l'expérience acquise en période de grossesse est presque inexistante.
- **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.
- Allaitement: l'usage du labétalol, du métoprolol et du propranolol est sûr. L'acébutolol, l'aténolol et le sotalol atteignent des concentrations élevées dans le lait maternel et ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- 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, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β -bloquants est contre-indiquée 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 -mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier 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 que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.



- Le carvédilol est un substrat du CYP2C9 et du CYP2D6 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le 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

- L'arrêt d'un traitement par β -bloquants doit se faire par réduction progressive de la dose quotidienne, en particulier 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.
- Les β -bloquants cardiosélectifs 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*].
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.

Posologie

- Traitement de l'insuffisance cardiaque: débiter par de très faibles doses puis essayer d'atteindre progressivement les doses habituelles, dans la mesure où elles sont tolérées. Dans les autres indications, la dose initiale est généralement un peu plus élevée; là aussi, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction de la réponse et des éventuels effets indésirables. Chez les personnes âgées et les patients à risque, il convient d'être particulièrement prudent au moment de déterminer la dose initiale ou de l'augmenter.
- 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.
- Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique:
 - Carvédilol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
 - Métoprolol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée (à déconseiller en cas d'insuffisance hépatique sévère).
 - Propranolol et labétalol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.
 - L'utilisation du bisoprolol est sûre jusqu'à la dose habituelle de 10 mg par jour.

1.6. Antagonistes du calcium

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

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



- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque dans le cadre d'une stratégie de *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*), pour le vérapamil et le diltiazem (indication qui ne figure pas dans le RCP du diltiazem); les dihydropyridines n'ont pas cet effet.
- *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse (n'est plus commercialisé en Belgique), *voir 1.8.*
- *Syndrome de Raynaud*: l'effet positif des dihydropyridines sur la fréquence et la gravité des crises du syndrome de Raynaud (indication non mentionnée dans le RCP) est assez bien documenté (en particulier pour la nifédipine).
- *Tocolyse*: indication bien documentée pour la nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP).
- *Algie vasculaire de la face (AVF)*: le vérapamil est proposé en prévention des crises d'AVF, mais cette utilisation est peu documentée (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.
- Nimodipine: seulement en prévention des lésions ischémiques en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë.
- Vérapamil: également ralentissement du rythme cardiaque (*voir rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Dihydropyridines: insuffisance cardiaque non traitée, angor instable, infarctus du myocarde récent.
- Vérapamil et diltiazem: insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- **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.**
- Lercanidipine: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, la fêlodipine, l'isradipine, la lercanidipine, la nicardipine et le vérapamil sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Clévidipine: allergie au soja, à l'arachide ou aux œufs.

Effets indésirables

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

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.



- 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 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.**
- Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool.
- De nombreuses dihydropyridines (amlodipine, féلودipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine), le vérapamil et le diltiazem sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Après administration orale, certains antagonistes du calcium (p.ex. la féلودipine et le vérapamil) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. 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 sont en outre des inhibiteurs du CYP3A4 et des substrats et des inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.

Posologie

- Les doses mentionnées ici sont les doses habituelles.

1.6.1. Dihydropyridines

L'isradipine n'est plus disponible depuis avril 2023.

1.6.2. Vérapamil

1.6.3. Diltiazem

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. Certains de leurs effets pourraient s'expliquer par une diminution de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques.

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).
- *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (voir 1.3.):* les IECA ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité. Dans cette indication, ils sont prescrits en association à des diurétiques, des β -bloquants et parfois aussi un antagoniste de l'aldostérone et/ou une gliflozine.
- *Infarctus aigu du myocarde:* sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré à partir de 24



heures après l'infarctus chez les patients hémodynamiquement stables, 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 doit être 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 à haut risque cardio-vasculaire déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et/ou un hypolipidémiant.
- L'association d'un IECA et d'un sartan est à déconseiller [voir *Folia de septembre 2013*].
- Le lisinopril est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraineuse. Les preuves d'efficacité sont limitées et sa place n'est pas claire (voir 10.9.2.).

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les IECA.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- Antécédents d'angioedème sous IECA, angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
- Fosinopril: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zofénopril: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, les IECA sont considérés comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un 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 d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Éruption cutanée.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
- Angioedème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angioedème non lié à la prise d'IECA).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement"



du chapitre 1.1.

- **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).**
- Le captopril, l'énalapril et le quinapril sont considérés comme sûrs en cours d'allaitement.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des sartans, au triméthoprim (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'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 de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
- Suspicion d'un risque accru d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angioedème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique "Effets indésirables"), il est recommandé de débuter le traitement par une très faible dose (p.ex. 1/4 de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débuter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines plus tard.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'IECA pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement par diurétiques ou un régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

1.7.2. Sartans

Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT 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 l'efficacité des IECA est mieux étayée, surtout dans l'insuffisance cardiaque. Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (*voir 1.7.1.*), mais que celui-ci provoque p.ex. de la toux.
- Ils sont aussi utilisés en cas de néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2, mais les IECA sont mieux documentés dans cette indication.
- 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 au point 1.3.2.
- Le candésartan est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraleuse. Les preuves d'efficacité sont limitées et sa place n'est pas claire (*voir 10.9.2.*).

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les sartans.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans.
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, tous les sartans sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 1.1.*
- Ceux des IECA (*voir 1.7.1.*), sauf que la toux et l'angioedème sont plus rares.
- Olmésartan: aussi entéropathie sévère avec atrophie villositaire et diarrhée sévère (rare) [*voir Folia de février 2014*] et hépatite auto-immune.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre 1.1.
- **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

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments de potassium (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des sartans, au triméthoprim (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout**



élevé en cas d'insuffisance rénale (voir Intro.6.2.7).

- Détérioration supplémentaire 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 de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique.
- Augmentation de la lithémie.
- Le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan sont des substrats du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées et en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique "Effets indésirables"), il est recommandé de commencer avec une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de sartan et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: les sartans doivent être initiés prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevé chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines après.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du sartan pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement diurétique ou un 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.

1.8. Antiarythmiques

Positionnement

- Les antiarythmiques exercent seulement un effet symptomatique et peuvent entraîner des effets indésirables graves, c'est pourquoi la plupart des arythmies ne sont traitées que lorsqu'elles occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles sont jugées gênantes. Plusieurs antiarythmiques ont été associés à une augmentation de la mortalité dans des études à long terme chez des patients coronariens ou insuffisants cardiaques.
- Arythmies supraventriculaires
 - L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent au traitement de la fibrillation auriculaire et des arythmies supraventriculaires symptomatiques.
 - En cas d'épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires (tachycardie par réentrée), on administre de l'adénosine ou éventuellement un β -bloquant ou du vérapamil en injection intraveineuse (vérapamil i.v. indisponible en Belgique, à importer de l'étranger, voir Intro.2.10.15.) en vue d'interrompre l'épisode 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 de rétablir le rythme sinusal par cardioversion électrique ou médicamenteuse ou, de plus en plus, par ablation, avec ensuite un traitement d'entretien antiarythmique. L'amiodarone est le plus efficace pour maintenir le rythme sinusal mais il a de nombreux effets indésirables.
- La stratégie de contrôle du rythme n'offre pas de bénéfice dans la plupart des cas, mais elle est toutefois indiquée lorsque le patient est gêné par la fibrillation auriculaire (palpitations, insuffisance cardiaque, ...). Il a été suggéré qu'un contrôle rapide du rythme, obtenu dans les premiers mois après le début de l'épisode de fibrillation auriculaire, donne de meilleurs résultats dans certains groupes de patients; ceci reste à confirmer, des études sont en cours.
- 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.*)
- En cas de fibrillation auriculaire paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente: chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents, la prise orale unique d'un antiarythmique (p.ex. flécaïnide, propafénone) au moment de la crise est souvent efficace (approche "pill in the pocket") [*voir Folia de septembre 2007*]; 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.
- En cas de flutter auriculaire, la prise en charge médicamenteuse est comparable à celle de la fibrillation auriculaire. Les antiarythmiques sont souvent moins efficaces dans le flutter auriculaire et les preuves en faveur de l'ablation sont nombreuses.
- L'ablation est une option thérapeutique dans diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire persistante et les tachycardies supraventriculaires par réentrée.
- Les extrasystoles auriculaires isolées ne nécessitent généralement pas de traitement.
- Arythmies ventriculaires
 - En cas d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales, telles que la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur, des antiarythmiques peuvent être utilisés pour réduire ou éviter le nombre d'interventions du défibrillateur.
 - Les extrasystoles ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques nécessitent seulement un traitement antiarythmique si elles perturbent 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 (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier pour l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, 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 le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant. L'amiodarone provoque fréquemment des allongements 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 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, disopyramide, flécaïnide, 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.
- La plupart des antiarythmiques ayant une marge thérapeutique-toxique étroite, ils nécessitent un suivi rigoureux, tel que surveillance de l'ECG, suivi des concentrations plasmatiques.

1.8.1. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires

- Concernant la fibrillation auriculaire, *voir 1.8.*
- L'adénosine (i.v.) entraîne un bloc auriculo-ventriculaire de courte durée (quelques secondes); le vernakalant (i.v.) 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 (en injection intraveineuse rapide et sous monitoring strict).
- Diagnostic différentiel de certaines arythmies.

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

- *Voir 1.8.*
- **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.*
- Potentialisation de l'effet de l'adénosine en cas d'association au dipyridamole: la dose d'adénosine doit



être réduite.

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

Précautions particulières

- L'adénosine étant associée à un risque de fibrillation ventriculaire, elle doit uniquement être utilisée en présence d'un équipement de réanimation cardiorespiratoire immédiatement disponible.

1.8.1.2. Vernakalant

Positionnement

- Voir 1.8. et Folia de décembre 2016.

Indications (synthèse du RCP)

- Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (moins de 7 jours) en rythme sinusal (dans le cadre d'une stratégie de *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.
- 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

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

1.8.2. Antiarythmiques dans les arythmies ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: la lidocaïne et la phénytoïne. La phénytoïne est parfois utilisée comme option de secours dans les arythmies réfractaires, ainsi que dans certaines formes d'épilepsie réfractaires (voir 10.7.2.5.). La phénytoïne par voie intraveineuse a été retirée du marché en novembre 2019. 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.
- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

1.8.3. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires et ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: l'amiodarone, les β -bloquants (voir 1.5.), le disopyramide, le flécaïnide, la propafénone et le sotalol.

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: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention des récurrences. À 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.
- Troubles hépatiques: élévation des transaminases au début du traitement, rarement atteinte hépatique aiguë.
- 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).



- Polyneuropathie.
- Allongement de l'intervalle QT, mais rarement torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Bradycardie (fréquent).
- Administration intraveineuse: irritation de la veine.

Grossesse et allaitement

- **L'amiodarone est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement, des troubles thyroïdiens et une bradycardie sévère ayant été rapportés chez le nouveau-né. Vu l'élimination lente de l'amiodarone, le traitement doit être interrompu plusieurs mois avant la conception.**

Interactions

- *Voir 1.8.*
- 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'amiodarone est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2D6 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 T 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.

1.8.3.2. Disopyramide

Le disopyramide appartient à la classe IA selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement d'arythmies supraventriculaires, notamment dans le cadre d'une stratégie de rhythm control (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et en prévention de rechutes de fibrillation auriculaire.
- Arythmies ventriculaires sévères ou subjectivement mal tolérées.

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.



Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du disopyramide pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Le disopyramide étant susceptible de provoquer des contractions utérines, son utilisation est à éviter pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Interactions

- Voir 1.8.
- 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 disopyramide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

1.8.3.3. 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: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récurrences.
- 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.
- 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 flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du flécaïnide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Ne pas utiliser pour les arythmies ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques après un infarctus du myocarde ou en présence d'une fonction cardiaque altérée.
- Prudence chez les patients coronariens et en cas d'association à un β -bloquant et, dans une moindre mesure, en cas d'association à l'amiodarone, à la digoxine, au vérapamil et au diltiazem (effet inotrope négatif).



1.8.3.4. 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: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récurrences.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Fatigue, troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la propafénone pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 des AOD.

1.8.3.5. 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: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récurrences.
- Arythmies ventriculaires graves.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Bradycardie.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).



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

- Les données chez des femmes enceintes exposées au sotalol sont quasi-inexistantes et on ne sait pas s'il a un effet néfaste sur la croissance du fœtus comme certains β -bloquants.
- En cas d'exposition peu avant l'accouchement, le nouveau-né doit être observé attentivement pendant les premières 24-48 heures après l'accouchement pour détecter les symptômes de bêta-blocage (bradycardie, hypotension, hypoglycémie).
- Allaitement: le sotalol atteint des concentrations élevées dans le lait maternel. Son utilisation est déconseillée en période d'allaitement.

Interactions

- Celles des β -bloquants (voir 1.5.) et des antiarythmiques (voir 1.8.).
- 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

- **En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β -bloquants.** En raison de ce risque arythmogène, l'instauration du traitement et toute modification de la posologie se feront sous contrôle électrocardiographique rigoureux.

1.8.4. Atropine et isoprénaline

1.8.4.1. Atropine

L'atropine est le prototype des anticholinergiques. L'atropine à usage ophtalmique est abordée au chapitre 16.3.

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 (indication qui ne figure pas 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 20.1.2.4.).
- 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.

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.

1.9. Hypotension

1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë

Positionnement

- En cas d'hypotension aiguë telle que le choc, il va de soi que le traitement causal s'impose en premier lieu.
- L'adrénaline (épinéphrine) est utilisée pour la réanimation cardio-pulmonaire en cas d'arrêt cardiaque par exemple, et 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.
- Contrairement par exemple à l'adrénaline, la noradrénaline et la phényléphrine, l'éphédrine exerce un effet stimulant sur le système nerveux central.

Indications (synthèse du RCP)

- Adrénaline: choc anaphylactique, réanimation cardio-pulmonaire.
- Argipressine: hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique.
- Dobutamine: support inotrope, notamment en cas d'insuffisance cardiaque aiguë, d'hypoperfusion aiguë (traumatisme, chirurgie, choc septique, hypovolémie), de bas débit cardiaque.
- Éphédrine et phényléphrine: hypotension au cours d'une anesthésie.
- Noradrénaline: hypotension aiguë en cas d'infarctus du myocarde aigu, de choc anaphylactique ou autres états de choc, de coma ou au cours d'une intervention chirurgicale.

Effets indésirables

- Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de fortes doses.
- Argipressine: arythmie, ischémie périphérique, ischémie myocardique ou intestinale, intoxication par l'eau.
- 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.
- Argipressine: l'utilisation concomitante de carbamazépine, de chlorpropamide, de clofibrate, de carbamide, de fludrocortisone ou d'antidépresseurs tricycliques augmente le risque d'intoxication par l'eau.
- Éphédrine, phényléphrine: risque de crise d'hypertension grave en cas d'utilisation simultanée avec un inhibiteur sélectif de la MAO-A (voir *10.3.3.*) ou avec un inhibiteur sélectif de la MAO-B (voir *10.6.4.*), mais pas de manière aussi prononcée qu'avec les anciens inhibiteurs non-sélectifs et irréversibles des MAO.
- 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 cardio-vasculaire (en particulier arythmies cardiaques, cardiopathies ischémiques, hypertension), ainsi que chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, les diabétiques et les personnes âgées.
- Contrairement aux ampoules d'adrénaline, les auto-injecteurs d'adrénaline ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Leur date de péremption doit être vérifiée régulièrement (durée de conservation de 2 ans ou moins selon la spécialité).

1.9.2. Médicaments de l'hypotension chronique

Positionnement

- L'hypotension artérielle chronique essentielle en tant qu'entité pathologique est controversée.
- Une pression artérielle chroniquement basse ne doit être traitée qu'en présence de symptômes gênants.
- Chez les jeunes, une pression artérielle chroniquement basse ne justifie que très rarement un traitement médicamenteux, et il existe peu de preuves que la prise de médicaments apporte un changement durable 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, l'efficacité de l'étiléfrine, un agoniste β - et α -adrénergique, est peu étayée. Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes (préparation magistrale, p.ex. "Gélules à 0,05 mg de fludrocortisone acétate FTM", 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Étiléfrine: hypotension essentielle ou orthostatique (voir aussi rubrique "Positionnement").

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.

1.10. Troubles vasculaires artériels

Positionnement

- Les artériopathies 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.
- Il n'est pas prouvé que ces produits aient un effet cliniquement pertinent. 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 objectivables est influencée favorablement, p.ex. amélioration des lésions trophiques ou allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
- Il faut tenir compte des effets indésirables et du coût.



- Les artériopathies périphériques sont un indicateur important d'un risque cardio-vasculaire élevé. Ces patients ont besoin d'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaire: sevrage tabagique, programmes d'exercice physique, surveillance de la tension artérielle, traitement par l'acide acétylsalicylique (voir 2.1.1.1.) et par des statines (voir 1.12.1.).
- Les approches invasives (stenting, chirurgie) ont une place importante dans les artériopathies périphériques sévères.
- La cinnarizine possède des propriétés antagonistes du calcium et antihistaminiques H sédatives. Elle est également proposée, sur base de données limitées, dans le traitement des vertiges (voir 17.2.2.) et en prophylaxie du mal des transports et de la migraine.

Indications (synthèse du RCP)

- Cinnarizine, naftidrofuryl, pentoxifylline: artériopathies périphériques (voir aussi la rubrique "Positionnement").
- Cinnarizine et piracétam: symptômes d'origine cérébrovasculaire (voir aussi la rubrique "Positionnement").
- Cinnarizine: également traitement des vertiges, prophylaxie du mal des transports et prophylaxie de la migraine (voir aussi la rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- Pentoxifylline: hémorragie cérébrale récente ou hémorragie rétinienne, infarctus aigu du myocarde; arythmies cardiaques sévères.
- Piracétam: hémorragie cérébrale, chorée de Huntington.

Effets indésirables

- Cinnarizine: sédation, troubles extrapyramidaux, sentiments dépressifs, effets anticholinergiques (notamment sécheresse de la bouche, constipation, voir Intro.6.2.3.).
- 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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Cinnarizine et piracétam: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Cinnarizine: prudence chez les patients présentant un glaucome, une hypertrophie bénigne de la prostate ou une rétention urinaire.
- Pentoxifylline: diminution de la dose en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

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'y a pas d'effet prouvé sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, ni sur l'apparition de complications à long terme, telles que les ulcères veineux. Il n'y a pas suffisamment de preuves de bonne qualité en faveur d'un effet bénéfique sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récurrences d'ulcères veineux.

- La prise en charge des problèmes veineux des membres inférieurs repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses consistant à porter des bas de contention adaptés, à pratiquer une activité physique régulière et à éviter la station debout prolongée.
- L'utilisation de ces produits pour traiter des hémorroïdes est peu étayée.
- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs (voir aussi la rubrique "*Positionnement*").
- Pour la plupart des préparations, aussi traitement de la (crise de la) maladie hémorroïdaire (voir aussi la rubrique "*Positionnement*").
- Polidocanol: sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

- Aescine: insuffisance rénale (RCP).
- Polidocanol: (antécédents de) thromboembolie veineuse.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

1.12. Hypolipidémifiants

Positionnement

- L'objectif d'une prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies est de prévenir la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées à la dyslipidémie, et pas seulement de réduire les taux de lipides. Le traitement d'une dyslipidémie doit s'inscrire dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire global. Des modifications du mode de vie telles que le sevrage tabagique, la pratique d'une activité physique suffisante, une alimentation équilibrée et une consommation modérée d'alcool sont essentielles dans un premier temps, et gardent bien entendu leur importance même sous traitement hypolipémiant.
- Les dyslipidémies familiales sont associées à un risque cardio-vasculaire important et nécessitent presque toujours un traitement médicamenteux.
- Des valeurs cibles de LDL-C sont proposées dans les directives européennes les plus récentes. Ces valeurs cibles reposent sur un consensus fondé sur une synthèse de différents types d'études, et pas seulement sur des études randomisées. En prévention primaire, il n'existe pas d'études randomisées ayant évalué la stratégie de titration et le niveau d'éventuelles cibles de LDL, et en prévention secondaire, il n'en existe que quelques-unes. Les directives européennes proposent les valeurs cibles suivantes:
 - en cas de risque global faible à modéré de maladie cardio-vasculaire: une valeur cible \leq 100 mg/dL.
 - en cas de haut risque: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible \leq 70 mg/dL.
 - en cas de risque fortement accru, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible \leq 55 mg/dL.
 - chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires connues, ayant présenté un deuxième



événement cardio-vasculaire dans les deux ans suivant un premier événement, un taux de LDL-C < 40 mg/dL pourrait même être visé.

- tout patient atteint de diabète ou d'insuffisance rénale chronique est considéré comme un patient à risque cardio-vasculaire accru ou fortement accru.
- 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 à risque cardio-vasculaire nettement accru, en particulier chez les patients avec une affection cardio-vasculaire connue (prévention secondaire). Chez les personnes à 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 juin 2019*].
- Ézétimibe en monothérapie: aucune étude n'a été menée sur des critères d'évaluation de morbidité ou de mortalité, même chez des patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines.
- Statine + ézétimibe: un effet positif limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec la simvastatine + ézétimibe chez des patients en insuffisance rénale (par rapport au placebo) et chez des patients avec un syndrome coronarien récent (par rapport à la simvastatine en monothérapie), 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 ayant évalué le profil d'efficacité et d'innocuité de l'ézétimibe, en association à d'autres statines.
- Fibrates: aucun effet convaincant sur la mortalité n'a été démontré avec les fibrates. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bézafibrate 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: sur la base des preuves actuelles disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique (DHA+EPA) n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires [voir *Folia de mars 2024*].
- L'acide nicotinique et la substance apparentée acipimox (qui ne sont plus disponibles en Belgique): 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 se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles. 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, par rapport à une statine en monothérapie. Le bénéfice en chiffres absolus était faible, il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et les études étaient de courte durée. Tant que leur efficacité clinique sur des critères d'évaluation forts et leur profil d'effets indésirables ne sont pas davantage documentés à long terme, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée. Un autre problème est celui de leur prix très élevé. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très fortement accru, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [voir *Folia d'octobre 2016, Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*]. En monothérapie, il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation forts, même pas chez les patients intolérants aux statines, bien que cette indication figure dans le RCP.
- L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9. Il en résulte une augmentation du nombre de récepteurs LDL disponibles, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Aucune étude n'a été menée à long terme, sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire). La place de l'inclisiran par rapport aux autres hypolipémiants reste donc à élucider [voir *Folia d'octobre 2021*].
- L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans la synthèse



hépatique du cholestérol. Il diminue la production hépatique de LDL-cholestérol. Il est disponible en monopréparation et en association avec l'ézétimibe. Sa place n'est pas encore claire car la seule étude ayant évalué ce médicament sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbidité et mortalité cardiovasculaires) incluait uniquement des patients intolérants aux statines. Cette étude montrait un bénéfice par rapport au placebo. Les critères cardio-vasculaires n'ont pas été évalués dans d'autres populations. On ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres hypolipémiants ni de données à long terme.

- 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 monacoline K, une statine naturelle (lovastatine). Il est difficile de déterminer la quantité de produit actif présente dans ces préparations dont la pureté et l'innocuité peuvent être mise en doute. Depuis juin 2022, les préparations à base de levure de riz rouge contenant 3 mg ou plus de monacolines par dose journalière ne sont plus autorisées en Europe. 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* et *Folia de juin 2019*].

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des hypolipémiants pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Étant 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 la Lp(a) et diminuent les triglycérides de 10-20%. Les statines exercent aussi d'autres effets "pléiotropes" sur le processus athérogène, mais l'importance relative de ces effets par rapport à l'effet hypolipémiant n'est pas claire.

Positionnement

- Voir 1.12. et *Folia d'avril 2017*.
- Prévention secondaire: des études montrent un bénéfice cardiovasculaire avec le traitement par statine chez tous les patients présentant une maladie cardio-vasculaire athérosclérotique documentée, quel que soit leur taux de LDL-C.
- Prévention primaire: la place des statines en prévention primaire fait l'objet de discussions. Chez les patients à faible risque cardiovasculaire, il n'est pas certain que les avantages l'emportent sur les inconvénients. Le rapport coût-efficacité est le meilleur chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, tels que 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 des modèles SCORE2. Le KCE a développé à cet effet un outil d'aide à la décision (www.statines.kce.be) [voir *Folia de mars 2020*].
- Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été démontré avec toutes les statines disponibles en Belgique; on suppose un effet de classe. Les patients peuvent réagir très différemment à la même dose de statine. Les statines n'ont pas toutes la même puissance (effet par mg). Les molécules plus puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) produisent un effet hypocholestérolémiant plus important. Ces molécules plus puissantes entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juillet 2015*].
- La question de savoir si les statines devraient être titrées en fonction des valeurs cibles de LDL-C (approche "treat to target" avec traitement intensif par statine) ou si, comme dans presque toutes les



études randomisées, une dose fixe devrait être administrée, fait l'objet de nombreux débats. Plusieurs études observationnelles montrent un avantage d'une titration, mais cette question n'a pas été approfondie dans des études randomisées. En prévention secondaire, dans des études randomisées comparant des doses standard de statines à un traitement intensif (statines plus puissantes et/ou doses plus élevées), le traitement intensif a été associé à un bénéfice supplémentaire limité en termes de morbidité. Ces études étaient de trop petite taille et de puissance statistique insuffisante pour pouvoir se prononcer sur l'effet en termes de mortalité. Il n'existe pas d'études randomisées en prévention primaire.

- 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, l'ézétimibe, des inhibiteurs de la PCSK9, l'acide bempédoïque ou l'inclisiran. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec l'association ézétimibe + simvastatine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant un antécédent récent de syndrome coronarien; il n'y avait toutefois pas de différence en termes de mortalité totale et cardio-vasculaire, et il convient de tenir compte du risque accru d'effets indésirables [voir *Folia de novembre 2015*]. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a également été observé avec l'association statine + inhibiteur de la PCSK9, après un traitement de 2 à 3 ans, chez des patients à très haut risque (surtout patients en post-infarctus), sans effet sur la mortalité cardio-vasculaire; on ne dispose pas de données à plus long terme [voir *Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie.
- Prévention des maladies cardio-vasculaires.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique et élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
- Atorvastatine: sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, l'atorvastatine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif [voir *Folia de juillet 2015*].
- Manifestations musculaires: 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 temporaire des transaminases, rarement hépatite.
- Incidence légèrement accrue de diabète de type 2.
- Rare: polyneuropathie.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association:
 - à d'autres médicaments hypolipidémiants tels que les fibrates et l'acide bempédoïque
 - à la colchicine
 - à la ciclosporine (par inhibition des transporteurs OAT1B1 et OATP1B3)



- aux (néo)macrolides
- aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine), aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la rosuvastatine) ou aux inhibiteurs de la P-gp (pour l'atorvastatine).
- Les statines étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, elles doivent être prises au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
- Augmentation des concentrations plasmatiques lors de l'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) ou du roxadustat par inhibition du transporteur OATP.
- L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La rosuvastatine est un substrat du CYP2C9 (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 évoquant une atteinte musculaire, arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).
 - si ce taux est inférieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé d'interrompre le traitement pendant 2-4 semaines. Si les manifestations musculaires restent inchangées, la statine initiale peut être reprise et d'autres causes des manifestations musculaires doivent être envisagées; si les symptômes s'améliorent, il est recommandé d'instaurer une autre statine. Si ensuite les symptômes réapparaissent, il est recommandé d'instaurer une troisième statine à faible dose ou d'instaurer l'une des statines déjà essayées en adaptant le schéma posologique (un jour sur deux, ou deux fois par semaine).
 - si le taux de CK dépasse 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé, après une interruption de 6 semaines ou après normalisation des CK, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible, ou de suivre un schéma posologique alternatif.
- En présence de symptômes évoquant des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.
- Éviter 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 pour tester la tolérance; après environ 4 semaines la dose peut être augmentée. Chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu, il est recommandé de commencer d'emblée avec une dose élevée. Pour la discussion sur les valeurs cibles de LDL-C, voir rubrique "Positionnement".
- Éviter des doses élevées de simvastatine (80 mg par jour) en raison du risque accru de rhabdomyolyse [voir Folia de septembre 2011].

1.12.2. Fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α ; ils modulent l'expression génique de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. Les fibrates induisent une réduction plus importante des



triglycérides que les statines. Le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol baisse aussi, dans une moindre mesure, tandis que le taux de 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.
- Plusieurs études observationnelles suggèrent qu'un taux de triglycérides à jeun > 150 mg/dl augmente le risque cardio-vasculaire, mais il n'est pas prouvé qu'une réduction de l'hypertriglycéridémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires.
- Les fibrates sont utilisés sans grande preuve dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500-1000 mg/dl à jeun). Cette indication ne figure pas dans les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines.
- Hypertriglycéridémie.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).
- Maladies de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires.
- Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

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.
- Augmentation de la créatinine et de l'homocystéine.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémisants.
- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine ou à la colchicine.
- Les fibrates étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, ils doivent être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

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, une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides est observée.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il existe des données limitées provenant d'études cliniques plus anciennes, dans lesquelles il a été démontré que les résines échangeuses d'anions réduisaient la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ne sont plus utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables et de la disponibilité d'alternatives.



Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux 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

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Fixation de certains médicaments, entre autres les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, la lévothyroxine, les contraceptifs oraux et le contraceptif d'urgence lévonorgestrel [voir *Folia de novembre 2021*], les fibrates, les statines et l'ézétimibe, 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, à dissoudre 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.

1.12.4. 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'ézétimibe en monothérapie n'a pas été étudié sur des critères d'évaluation cliniques forts, même chez les patients ayant une intolérance à une statine.
- L'ézétimibe, en association avec une statine, a un effet limité sur la morbidité cardio-vasculaire chez certains patients à risque, mais pas d'effet avéré sur la mortalité cardio-vasculaire et totale [voir *Folia de novembre 2015*].

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie: en monothérapie, chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines; en association à une statine, lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de 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 (voir rubrique "Positionnement" en ce qui concerne l'ézétimibe en monothérapie).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).



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

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Lézétimibe étant susceptible de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, il doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

1.12.5. Acides gras oméga-3

À fortes doses, les acides gras oméga-3 (> 2 g/jour) baissent les taux de VLDL et de triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des triglycérides.

Positionnement

- Voir 1.12.
- L'efficacité des acides gras oméga-3 pour la prévention cardio-vasculaire est incertaine. Quelques études anciennes montraient un effet limité en prévention secondaire, mais des études plus récentes ne montrent aucun bénéfice. Un bénéfice est toutefois suggéré dans une étude portant sur un dérivé de l'acide eicosapentaénoïque à forte dose, non disponible en Belgique, mais l'étude en question présente des lacunes méthodologiques. À l'inverse, un risque accru de fibrillation auriculaire est clairement établi, en particulier avec les doses plus fortes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de ces produits semble actuellement négatif [voir *Folia de septembre 2019* et *Folia de mars 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- La spécialité à base d'acides gras oméga-3 est proposée dans certaines formes d'hypertriglycémie.

Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, élévation modérée des enzymes hépatiques.
- Certaines études ayant évalué des acides gras oméga-3 à fortes doses ont constaté une augmentation de l'incidence de la fibrillation auriculaire [voir *Folia de mars 2024*].
- Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements.

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.6. Inhibiteurs de la PCSK9

Lalirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles.



Positionnement

- Voir 1.12.
- Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts sur la monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cette indication figure le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale (pour l'alirocumab déjà à partir de l'âge de 8 ans) et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants, lorsqu'une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est recherchée;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Prévention cardio-vasculaire 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 hypolipémiants;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipémiants.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Symptômes des voies respiratoires supérieures et syndrome pseudo-grippal.
- Myalgies ou arthralgies (rare).
- Rarement formation d'anticorps (neutralisants); l'impact clinique à long terme n'est pas clair.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.7. Inclisiran

L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9. Ainsi le nombre de récepteurs LDL disponibles augmente, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine, seule ou avec d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.



Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.8. Acide bempédoïque

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il diminue les taux de LDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association avec une statine ou une statine et d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol
 - en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Contre-indications

- Administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.

Effets indésirables

- Hyperuricémie avec risque de crise de goutte, surtout chez les patients prédisposés.
- Douleurs aux extrémités, augmentation possible du risque de rupture du tendon
- Anémie, augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Augmentation des concentrations plasmatiques des statines avec risque de myopathie (et rhabdomyolyse).

Précautions particulières

- Evaluation de la fonction hépatique en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme.

1.12.9. Associations

Positionnement

- Voir 1.12. pour le positionnement des différents médicaments en monothérapie.
- Ézétimibe + statine: l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine diminue légèrement la morbidité cardiovasculaire, par rapport à la simvastatine en monothérapie, 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 totale ou cardio-vasculaire. On ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) en ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine.



- Fibrate + statine: rien ne prouve la supériorité de cette association en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardio-vasculaire, par rapport à la statine en monothérapie.
- Acide bempédoïque + ézétimibe: cette association semble plus efficace que chacun des composés en monothérapie pour réduire le LDL-cholestérol, mais il n'existe pas d'études en prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Ézétimibe + statine:
 - hypercholestérolémie chez les patients à haut risque cardio-vasculaire lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de celle obtenue avec la dose maximale tolérée 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 les patients dont le taux de LDL-cholestérol est contrôlé de manière adéquate par pravastatine 40 mg en monothérapie, afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-cholestérol.
- Acide bempédoïque + ézétimibe: hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte: en association avec une statine chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

Contre-indications

- Celles de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. et 1.12.8..
- Insuffisance hépatique (RCP).
- Pravastatine + fénofibrate: également insuffisance rénale sévère (RCP).
- Acide bempédoïque + ézétimibe: administration concomitante avec des statines en cas d'affection hépatique évolutive ou d'élévation persistante des enzymes hépatiques.

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, et précautions particulières

- Ceux de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. et 1.12.8..
- Risque accru de toxicité musculaire. Les associations contenant une forte dose de simvastatine (80 mg par jour) doivent être évitées en raison du risque accru de rhabdomyolyse.
- L'association acide bempédoïque + ézétimibe est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.
- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.13. 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 2.1.1.4.) est une prostaglandine naturelle.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase soluble, comme le vériciguat, qui est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (voir 1.3.3.).
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- Le tréprosténil est un analogue de la prostacycline.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de certaines formes d'hypertension pulmonaire, en monothérapie ou associés. L'indication d'un traitement par ces médicaments est posée par un médecin spécialiste en fonction de la gravité et de la



cause de l'hypertension pulmonaire. Nous renvoyons au RCP pour les indications spécifiques des différents médicaments.

Contre-indications

- Ambrisentan: fibrose pulmonaire idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Bosentan: **grossesse**, insuffisance hépatique (RCP).
- Macitentan: **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Riociguat: utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ou de dérivés nitrés, pneumonie interstitielle idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sélexipag: affection coronarienne sévère, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, insuffisance cardiaque, arythmies sévères, valvulopathie.
- Sildénafil et tadalafil: *voir 7.3.1.*
- Tréprostinil: hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive, dysfonctionnement sévère du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque décompensée, anomalies valvulaires avec dysfonctionnement myocardique, cardiopathie ischémique, arythmie sévère, hémorragie active, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ambrisentan, bosentan et macitentan: élévation des enzymes hépatiques et toxicité hépatique, anémie, œdème, bouffées de chaleur, congestion nasale.
- Époprosténol: *voir 2.1.1.4.*
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur.
- Sildénafil et tadalafil: *voir 7.3.1.*
- Tréprostinil: céphalées, vasodilatation, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, douleurs de la mâchoire, réaction au site de perfusion, vertiges, hypotension, hémorragies, prurit, douleurs musculaires, articulaires et aux extrémités, œdème.

Grossesse et allaitement

- **L'ambrisentan, le bosentan, le macitentan et le riociguat sont contre-indiqués pendant la grossesse (tératogénicité chez l'animal) et pendant la période d'allaitement.**
- Époprosténol, sélexipag, sildénafil, tadalafil et tréprostinil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Bosentan: risque accru de toxicité hépatique en cas d'association au glibenclamide.
- L'ambrisentan est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- 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. Une autre interaction importante résultant de l'induction enzymatique (CYP3A4) est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Ambrisentan et bosentan: augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'association à la ciclosporine, inhibiteur des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3.
- Le macitentan est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Riociguat: l'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension.
- Le riociguat est un substrat du CYP2C8, du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau*



Id. dans Intro.6.3).

- Le sélexipag est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)
- Sildénafil et tadalafil, *voir 7.3.1.*
- Le tréprostinil est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Risque accru d'hémorragie en cas d'association du tréprostinil à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

1.14. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E.

La spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre 7.3.3..

Indications (synthèse du RCP)

- Maintien provisoire de l'ouverture ou réouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques ducto-dépendantes (dans l'attente d'une intervention chirurgicale).

1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elles pourraient faciliter l'observance thérapeutique. Il n'est pas prouvé que cette approche donne de meilleurs résultats qu'une approche individuelle des principaux facteurs de risque [*voir Folia de novembre 2019*]. 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 + périndopril: prise en charge du risque cardio-vasculaire de l'adulte déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: hypertension artérielle et/ou maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus) chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.

Contre-indications

- *Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.*
- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: insuffisance hépatique (RCP).



Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, et précautions particulières

- *Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.*

Posologie

- Nous ne mentionnons pas de posologie ci-dessous; tous ces produits sont à prendre une fois par jour.



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 dans le traitement et la prévention primaire et/ou secondaire de diverses pathologies 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 et de faible poids corporel 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, ainsi que la durée de cette interruption, dépendent 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:
 - Interventions à risque hémorragique élevé, telles que p.ex. amygdalectomie, prostatectomie transurétrale, neurochirurgie ou chirurgie au niveau du segment postérieur de l'œil
 - Interventions à faible risque hémorragique, telles que p.ex. chirurgie de la cataracte, intervention vasculaire percutanée, chirurgie du canal carpien
 - Interventions dentaires: la plupart des interventions sont associées à un risque hémorragique très limité et ne nécessitent pas d'ajustement du traitement antithrombotique ou seulement un ajustement minimal, à condition de prendre suffisamment de mesures préventives et péri-opératoires pour prévenir et minimiser l'hémorragie.
 - Les recommandations suivantes peuvent être données pour les différents antithrombotiques (sources: guidelines ACCP, recommandations UZGent et guideline du Kennisinstituut Mondzorg).
 - *Acide acétylsalicylique*
 - Patients à faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - Patients à haut risque cardio-vasculaire: la prise d'acide acétylsalicylique ne doit pas être interrompue systématiquement:
 - en cas d'intervention à faible risque hémorragique, ne pas interrompre le traitement;
 - en cas d'intervention à risque hémorragique élevé, arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander un relais par héparine.



- Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Inhibiteurs du récepteur P2Y (éventuellement en association avec de l'acide acétylsalicylique)*
 - Chez les patients présentant un haut risque de thrombose (3 à 6 premiers mois après un syndrome coronarien aigu ou la pose d'un stent), seules les interventions vitales sont pratiquées, en poursuivant le traitement antithrombotique, sauf en cas de risque hémorragique élevé.
 - Chez les autres patients, l'administration des inhibiteurs du récepteur P2Y peut être temporairement interrompue, mais le traitement antithrombotique sera poursuivi avec de l'acide acétylsalicylique. Une consultation préalable avec le cardiologue est fortement recommandée.
 - Si l'on décide d'interrompre l'administration de l'inhibiteur du récepteur P2Y : arrêter le clopidogrel 5 jours, le prasugrel au moins 7 jours et le ticagrélor au moins 3 jours avant une intervention programmée; la ticlopidine: 10 jours avant.
 - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander l'un relais par héparine.
 - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Héparines (tous types)*
 - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'héparine.
 - Intervention à risque hémorragique élevé: la décision d'interrompre ou non l'héparine dépend de l'indication de l'héparinothérapie et doit être prise en concertation avec le médecin traitant.
 - Reprendre le traitement 12 à 24 heures après l'intervention.
- *Antagonistes de la vitamine K*
 - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'antagoniste de la vitamine K.
 - Intervention à risque hémorragique élevé et à risque thromboembolique élevé: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et le remplacer temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (relais ou *bridging*).
 - Intervention à risque hémorragique élevé et à faible risque thromboembolique: arrêter l'antagoniste de la vitamine K sans le remplacer par une héparine de bas poids moléculaire.
 - En cas d'interruption du traitement par antagoniste de la vitamine K:
 - interrompre l'acénocoumarol 2 à 4 jours avant l'intervention
 - interrompre la phénprocoumone 7 à 10 jours avant l'intervention
 - interrompre la warfarine 5 jours avant l'intervention
 - reprendre l'antagoniste de la vitamine K 24 heures après l'intervention.
 - En cas de relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire:
 - initier l'HBPM 3 jours avant l'intervention à dose thérapeutique
 - administrer la dernière dose (moitié de la dose journalière) au plus tard 24 heures avant l'intervention
 - reprendre l'héparine 12-24 heures après l'intervention (ou plus tard en cas de risque hémorragique élevé)
 - poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à obtention d'un INR thérapeutique.
- *Anticoagulants oraux directs*
 - Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
 - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise; on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
 - Intervention à faible risque hémorragique: interrompre la prise 24 heures avant l'intervention.
 - Intervention à risque hémorragique élevé: interrompre la prise 48 heures avant l'intervention (indépendamment de la fonction rénale).
 - Inhibiteur de la thrombine (dabigatran):
 - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise;



- on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
- Etant en grande partie éliminé par voie rénale, l'interruption du traitement dépend de la fonction rénale et du risque hémorragique lié à l'intervention (entre 24 heures avant l'intervention en cas de fonction rénale normale et de faible risque hémorragique, et jusqu'à 4 jours avant l'intervention en cas d'insuffisance rénale sévère et de risque hémorragique élevé; voir le RCP).
- Pas de remplacement temporaire par une héparine de bas poids moléculaire.
- Reprendre le traitement 24 heures (faible risque hémorragique) à 48 heures (risque hémorragique élevé) après l'intervention.

2.1.1. Antiagrégants

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide acétylsalicylique
- les thiéno-pyridines (clopidogrel, prasugrel et ticlopidine)
- les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y (cangrélor, ticagrélor)
- le dipyridamole
- l'époprosténol
- les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban).

2.1.1.1. Acide acétylsalicylique

En induisant une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase, l'acide acétylsalicylique bloque la synthèse du thromboxane A₂, ce qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Seules les préparations d'acide acétylsalicylique utilisées comme antiagrégants sont reprises ici; les préparations qui sont indiquées dans la fièvre et la douleur sont abordées au point 8.2.2.

Positionnement

- *Phase aiguë* d'un syndrome coronarien aigu, d'un AIT ou d'un AVC mineur, et phase aiguë d'un AVC grave après avoir exclu une hémorragie: une dose de charge unique de 160-325 mg d'acide acétylsalicylique (de préférence sous forme soluble; si des comprimés gastro-résistants sont administrés, demander au patient de les croquer) est administrée aussi rapidement que possible, suivie de 80-100 mg par jour, éventuellement en association avec un inhibiteur du récepteur P2Y (*voir 2.1.1.2.*).
- Prévention cardio-vasculaire *secondaire* après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral:
 - l'acide acétylsalicylique (80-100 mg par jour, généralement sous la forme gastro-résistante) est le mieux documenté
 - après un infarctus du myocarde, un inhibiteur du récepteur P2Y est généralement associé à l'acide acétylsalicylique pendant 12 mois (*voir 2.1.1.2.*)
 - après la pose d'un stent coronarien, un inhibiteur du récepteur P2Y est associé à l'acide acétylsalicylique pendant 3 à 6 mois (*voir 2.1.1.2.*)
 - après un AIT ou un AVC mineur, un inhibiteur du récepteur P2Y est parfois associé à l'acide acétylsalicylique pendant les premières semaines (*voir 2.1.1.2.*).
- En prévention cardio-vasculaire *primaire*, plusieurs grandes RCT ont montré que l'acide acétylsalicylique n'a pas de place, même chez les patients diabétiques [*voir Folia d'avril 2019*].
- *Prévention thrombo-embolique en cas de fibrillation auriculaire*: chez les patients à faible risque, l'utilité d'une monothérapie par acide acétylsalicylique est fortement mise en doute, et elle n'est plus recommandée dans les guidelines les plus récents. L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé. Par conséquent, elle n'est utilisée dans la fibrillation auriculaire que lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués, ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, chez des



patients à faible risque hémorragique.

- *Douleur et fièvre*: la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée. Le rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol (*voir 8.1*).
- Chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie, l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) est utilisé à titre préventif (*voir rubrique "Grossesse et allaitement"*). Cette indication ne figure pas dans le RCP.

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;
 - 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.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d') ulcère gastro-duodéal.
- Hypersensibilité aux salicylés ou aux autres AINS (hypersensibilité croisée possible).
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: des problèmes d'hémorragie, tels que des hémorragies après une extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois même après 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 formes solubles et les formes gastro-résistantes. Une protection gastrique par 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 les AINS.
- Risque possible de syndrome de Reye [*voir Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

- **Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse:**
 - **Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées.**
 - **Troisième trimestre: risque de prolongement de la grossesse et du travail, et de fermeture prématurée du canal artériel en cas d'utilisation chronique de doses élevées.**
 - **En périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**
- L'utilisation d'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'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 concernant l'utilisation de faibles doses; l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique pendant la période d'allaitement est déconseillée.



Interactions

- Risque accru d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS (y compris les AINS COX-2 sélectifs), 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. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs disparaît en grande partie lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.
- Association d'acide acétylsalicylique et d'AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène: l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Association d'acide acétylsalicylique (surtout à fortes doses) et de méthotrexate: risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire, voir 2.1.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Risque accru d'hémorragie et de lésions gastro-intestinales lié à l'utilisation d'acide acétylsalicylique concomitamment à une consommation excessive ou chronique d'alcool.

Posologie

- Syndrome coronarien aigu (infarctus aigu du myocarde et angor instable: 160 à 325 mg dès que possible après l'apparition des premiers symptômes et de préférence sous forme soluble, puis passer à la prévention secondaire (80 à 100 mg p.j.).
- Phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique (après avoir exclu une hémorragie cérébrale): première dose de 160 à 325 mg, suivie de 80 à 100 mg par jour.
- Prévention: 80 à 100 mg par jour.

2.1.1.2. Inhibiteurs du récepteur P2Y

2.1.1.2.1. Thiénopyridines

Le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y qui interfèrent avec l'activation plaquettaire. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisées dans le foie en un métabolite actif.

Positionnement

- Le clopidogrel en monothérapie n'est utilisé dans la prévention cardio-vasculaire secondaire que lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou n'est pas toléré, mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations.
- Le clopidogrel et le prasugrel ont une place en phase aiguë d'un syndrome coronarien.
- Le clopidogrel et le prasugrel, en association à l'acide acétylsalicylique, ont une place après la mise en place d'un stent (3-6 mois) et après un syndrome coronarien aigu (généralement 12 mois). Passé ce délai, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru. Il n'est pas prouvé que le rapport bénéfice/risque du prasugrel soit meilleur que celui du clopidogrel (le prasugrel est plus efficace que le clopidogrel, mais il est associé à un plus grand risque hémorragique) [voir *Folia de janvier 2016*].



- L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique est proposée peu après un AIT ou un AVC mineur [voir *Folia de juillet 2019*].
- Dans la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation auriculaire, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé. Par conséquent, elle n'est utilisée dans la fibrillation auriculaire que lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons chez des patients à faible risque hémorragique.
- La ticlopidine n'a qu'une place très limitée, notamment en raison de ses effets indésirables hématologiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Clopidogrel:
 - en monothérapie (voir rubrique "Positionnement"):
 - après un infarctus du myocarde;
 - après un accident vasculaire cérébral ischémique;
 - chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique.
 - en association à l'acide acétylsalicylique:
 - syndrome coronarien aigu;
 - après ACTP élective avec pose de stent;
 - les 3 premières semaines après un AIT ou un AVC mineur;
 - fibrillation auriculaire: prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients à faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral (voir rubrique "Positionnement").
- Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.
- Ticlopidine: prévention des événements thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse (voir rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prasugrel: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticlopidine: aussi antécédents de leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique.
- Clopidogrel, prasugrel: également insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, le clopidogrel est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hémorragies (risque plus élevé avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel).
- 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 thiényopyridines 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 (prodrogue) est un substrat du CYP2C19, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C8 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. 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'ésoméprazole et dans une moindre mesure le lansoprazole), avec diminution de l'effet



antiagrégant et risque accru d'événements cardiovasculaires. 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 substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui est transformée en métabolite actif en partie par le CYP2C19. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 (par polymorphisme du CYP2C19), la formation du métabolite actif est moindre et l'effet sur la fonction plaquettaire peut être réduit.
- Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

2.1.1.2.2. Inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y

Le cangrélor et le ticagrélor sont des antiagrégants chimiquement apparentés à l'adénosine. Ce sont des inhibiteurs directs (pas des prodrogues) et réversibles du récepteur P2Y.

Positionnement

- La place du ticagrélor 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.
- Le cangrélor est administré par voie intraveineuse et constitue donc une alternative aux inhibiteurs du récepteur P2Y administrés par voie orale, lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, mais outre cette utilisation, il ne présente pas de bénéfice clair par rapport au clopidogrel: le cangrélor n'est pas plus efficace et il est beaucoup plus coûteux [voir Folia de mars 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Cangrélor: réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques lors d'une intervention coronaire percutanée, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.
- Ticagrélor: prévention des événements thromboemboliques artériels, toujours en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients
 - présentant un syndrome coronarien aigu;
 - présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et à risque thrombo-embolique élevé.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Cangrélor: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticagrélor: aussi antécédent d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie (risque plus élevé qu'avec le clopidogrel).
- Dyspnée.
- Troubles de la conduction cardiaque (avec des pauses ventriculaires, surtout lors de l'instauration du traitement).
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.
- Ticagrélor: aussi céphalées, hyperuricémie.



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).
- Le cangrélor ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel parce que le cangrélor diminue l'effet anti-plaquettaire du clopidogrel.
- Le ticagrélor est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Prudence chez les patients avec un risque de bradycardie, ainsi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

2.1.1.3. Dipyridamole

Le dipyridamole inhibe la recapture de l'adénosine dans les plaquettes et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire. Le dipyridamole n'est plus disponible depuis novembre 2022.

Positionnement

- En ce qui concerne le dipyridamole en monothérapie, les preuves d'efficacité dans la prévention cardiovasculaire sont très faibles.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des complications thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, 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

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

2.1.1.4. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle (PGI₂), ce type de prostaglandine étant formé dans la paroi vasculaire. Contrairement à d'autres prostaglandines, l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (effet dose-dépendant) et un puissant vasodilatateur.



Indications (synthèse du RCP)

- Dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque hémorragique trop élevé, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée.
- Hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie, thrombopénie.
- 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).

2.1.1.5. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Leptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement précoce des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, afin de prévenir le développement d'un infarctus.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Eptifibatide: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

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).

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.
- *Prévention et traitement de la thromboembolie artérielle:*
 - Traitement en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu (certains anticoagulants par voie parentérale)
 - Prévention chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et en cas de valvulopathie cardiaque: chez les porteurs de valves mécaniques et en cas de sténose mitrale modérée à sévère, les AOD sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. La place des AOD reste incertaine pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire, parce qu'il n'est pas certain qu'ils confèrent une protection équivalente à celle des antagonistes de la vitamine K. Chez les patients souffrant d'une valvulopathie autre qu'une sténose mitrale, ou au-delà des 3 mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire, les AOD sont considérés, dans les guidelines les plus récents, comme une bonne alternative aux antagonistes de la vitamine K lorsqu'une anticoagulation est indiquée.
 - Prévention chez les patients atteints de fibrillation auriculaire: dans la fibrillation auriculaire (FA), l'approche antithrombotique est au moins aussi importante que l'approche antiarythmique (*voir 1.8*). Des antagonistes de la vitamine K et des AOD peuvent être utilisés, leur profil d'efficacité et d'innocuité est similaire [*Folia de janvier 2020*]. Chez certains patients présentant un faible risque thrombotique, le traitement antithrombotique peut toutefois être omis parce que ses bénéfices ne l'emportent pas sur ses inconvénients. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA, dont le score CHADS-VASc, fréquemment utilisé [*voir Folia de mars 2012*]; pour évaluer le risque hémorragique, le score HAS-BLED est souvent utilisé.
- 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). L'intérêt des anticoagulants est bien établi 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 (p.ex. patients alités), il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque.
- Pour le *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*, des héparines de bas poids moléculaire ou des anticoagulants oraux directs (AOD) sont administrés initialement: leur efficacité et leur innocuité sont comparables. Seuls les AOD apixaban et rivaroxaban ont été étudiés en traitement initial dans cette indication; le dabigatran et l'edoxaban ont seulement été étudiés après un traitement initial par HBPM. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD. Dans certains cas (contre-indications aux antagonistes de la vitamine K et aux AOD, grossesse, patients atteints de cancer), le traitement peut également être poursuivi avec des HBPM.
- Le fait de ne pas pouvoir surveiller un traitement par AOD (surtout chez les patients insuffisants rénaux), l'absence d'antidote pour certains 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 et Folia de janvier 2020*].
- 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).
- La place du danaparoiide, du fondaparinux et de la bivaluridine est limitée aux situations aiguës ou aux patients pour lesquels le traitement habituel n'est pas approprié.

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.

Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les informations proviennent essentiellement d'observations avec la warfarine, mais on suppose que l'avertissement concerne également les autres antagonistes de la vitamine K. Lorsque toute une classe de médicaments est concernée, nous mentionnons la classe, sans énumérer chaque médicament appartenant à cette classe.

<p>AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET</p> <p>A été décrite avec les <i>classes</i> et les médicaments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Antirétroviraux contre le VIH</i> (voir www.hiv-druginteractions.org)• <i>Médicaments antitumoraux</i> (voir www.cancer-druginteractions.org)• <i>Médicaments de l'hépatite C chronique</i> (voir www.hep-druginteractions.org)• Phénytoïne
<p>AUGMENTATION DE L'EFFET</p> <p>A été décrite avec les <i>classes</i> et les médicaments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">• Acide acétylsalicylique• Acides gras oméga-3 (surtout à fortes doses)• <i>AINS</i>• Amiodarone• <i>Androgènes et stéroïdes anabolisants</i>• <i>Antibiotiques</i>• <i>Autres antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques)</i>• Capécitabine• <i>Céphalosporines (surtout la céfazoline)</i>• Cimétidine• <i>Corticostéroïdes (en cas d'utilisation systémique de fortes doses)</i>• Co-trimoxazole• Déférasirox• Disulfirame• <i>Fibrates</i>• Fluconazole• Fluorouracil• <i>ISRS et IRSN</i>• Itraconazole• Léflunomide• Lévothyroxine• Métronidazole (probablement aussi avec l'ornidazole)• Miconazole (toutes les formes d'administration)• Noscipine• Orlistat• Piroxicam• Propafénone• <i>Statines (surtout la rosuvastatine)</i>• Sulfaméthoxazole• Tamoxifène• Tégafur



- Tibolone
- Voriconazole
- Vortioxétine

DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec les substances suivantes:

- Aprépitant
- Azathioprine
- Bosentan
- Carbamazépine
- Colestyramine
- Enzalutamide
- Fosaprépitant
- Fumée de cigarettes
- Létermovir
- Mercaptopurine
- Millepertuis
- Phénobarbital
- Primidone
- Propylthiouracile
- Rifampicine (également possible avec la rifabutine, la rifamycine et la rifaximine)
- Tériflunomide
- Thiamazol
- Vitamine K

Positionnement

- Voir 2.1.2.
- Les antagonistes de la vitamine K restent la seule option chez les porteurs de valves mécaniques, dans les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire et chez les patients atteints de FA avec une sténose mitrale modérée à sévère. Les antagonistes de la vitamine K sont également la seule option chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides.
- Les antagonistes de la vitamine K restent aussi un traitement bien documenté chez de nombreux patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [voir *Folia de janvier 2017* et *Folia de janvier 2020*]. 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, correspondant à une période d'anticoagulation 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 maladies 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 Fiche de transparence "Fibrillation auriculaire" et Folia de janvier 2017].

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Rétinopathie diabétique.
- **Grossesse (en particulier premier trimestre et fin de grossesse).**
- Acénocoumarol et warfarine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rarement: nécrose cutanée, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **Pendant la grossesse, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués au cours du premier trimestre (effet tératogène) et en fin de grossesse (risque accru d'hémorragies chez la mère et le nouveau-né).** Dans la plupart des indications, un relais par une héparine de bas poids moléculaire est préférable, mais en thromboprophylaxie chez les femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques, les HBPM n'ont pas été suffisamment étudiées. Dans de rares indications (femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques), les antagonistes de la vitamine K peuvent être poursuivis pendant toute la grossesse; certaines sources privilégient l'acénocoumarol dans ce cas-là.
- Les femmes en âge de procréer traitées par un antagoniste de la vitamine K doivent utiliser une contraception adéquate. Tout désir de grossesse doit être discuté suffisamment tôt avec les médecins traitants pour qu'un plan de grossesse puisse être établi, dans lequel seront définis les modalités et le timing d'un éventuel relais par HBPM et un suivi rigoureux.

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 noradréline (IRSN).
- Certains médicaments, certains produits à base de plantes 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 concernent les trois antagonistes de la vitamine K disponibles. Les interactions pharmacocinétiques concernent certainement la warfarine, qui est la mieux documentée, mais probablement aussi l'acénocoumarol et la phenprocoumone.
- Les principales interactions sont reprises dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- Toute association de médicament doit se faire avec prudence. Il est nécessaire dans ce cas de mesurer plus fréquemment l'INR, surtout en cas d'association d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. au point 2.1.2.1.1.*
- Les antagonistes de la vitamine K sont des substrats du CYP2C9; la warfarine est en outre un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru



d'hémorragie.

- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé [voir *Folia de février 2009*]. La posologie doit être adaptée en fonction de l'INR.
- Lors de toute modification de traitement (en particulier lors de l'ajout ou de l'arrêt d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.*) chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il convient de contrôler rapidement l'INR.
- Chez les patients âgés, qui sont plus sensibles aux antagonistes de la vitamine K, il est plus difficile d'obtenir un INR stable.
- En l'absence de troubles hépatiques, une consommation limitée ou modérée d'alcool ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K. En cas de consommation chronique, excessive d'alcool, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées que prévu de l'antagoniste de la vitamine K (métabolisation hépatique accélérée). En cas de consommation occasionnelle, excessive d'alcool (*binge drinking*), des variations importantes de l'INR ont été décrites, en particulier chez les patients insuffisants hépatiques.
- Certains patients sont, pour des raisons génétiques, particulièrement sensibles à la warfarine.
- **Surdosage:**
 - si l'INR < 5,0 sans hémorragie significative: diminuer la dose hebdomadaire de 10 à 20% (contrôler l'INR après 1 semaine);
 - si l'INR est compris entre 5,0 et 9,0 sans hémorragie significative:
 - en cas de faible risque d'hémorragie: sauter 1 à 2 doses; reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau $\leq 3,0$ (contrôle de l'INR tous les 2 jours);
 - en cas de risque hémorragique élevé (p.ex. âge avancé, antécédents d'hémorragie): arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau $\leq 3,0$ (contrôle de l'INR tous les 2 jours).
 - Si l'INR > 9,0 sans hémorragie significative: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 2-4 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); administrer encore 2 à 4 mg de vitamine K (par voie orale) si l'INR est toujours supérieur à 5,0 après 24 heures; reprendre la warfarine, en diminuant la dose d'au moins 30%, dès que l'INR est à nouveau $\leq 3,0$.
 - En cas d'hémorragie grave, indépendamment de l'augmentation de l'INR: hospitalisation d'urgence; en contexte hospitalier, la vitamine K peut être administrée lentement par voie intraveineuse (5 à 10 mg au début, à répéter si l'INR n'a pas suffisamment diminué après 3 heures; max 40 mg/24h), associée, en situation d'urgence, à l'administration d'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.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé [voir *Folia de février 2009*].
- 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.

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.
- Le rivaroxaban à faible dose, associé à l'acide acétylsalicylique, a pour indication la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de coronaropathie et/ou d'artériopathie périphérique. Cependant, le rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est pas clair: le bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire est environ aussi important que l'augmentation du risque hémorragique [voir *Folia de mai 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Apixaban:
 - Chez l'adulte:
 - 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;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
 - Dabigatran:
 - Chez l'adulte:
 - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
 - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
 - Chez l'enfant:
 - traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE).
 - Edoxaban:
 - Chez l'adulte:
 - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
 - Rivaroxaban:
 - Chez l'adulte:
 - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
 - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
 - Faible dose (voir rubrique "Positionnement"):
 - prévention des complications athérogènes chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique symptomatique et à haut risque d'événements ischémiques (toujours en association avec l'acide acétylsalicylique)
 - prévention des complications athérogènes après un syndrome coronarien aigu avec des biomarqueurs cardiaques élevés (toujours en association avec un ou plusieurs antiagrégants)
 - Chez l'enfant:
 - traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prothèses valvulaires mécaniques; pendant les 3 premiers mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire.
- Sténose mitrale modérée à sévère.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Usage déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombose et atteints du syndrome des antiphospholipides, le risque de récurrence de thrombose étant plus élevé qu'avec les antagonistes de la vitamine K [voir *Folia de janvier 2020*].



- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP). Sur le site Web *genesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le rivaroxaban est considéré comme « à éviter » en cas de cirrhose modérée à sévère.
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère (chez les enfants: DFGe < 50 ml/min/1,73m).

Effets indésirables

- **Les AOD sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Rare: thrombopénie.
- Dabigatran: aussi suspicion d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde; lésions de l'œsophage si avalé avec trop peu d'eau (rare).
- Inhibiteurs du facteur Xa: aussi éruptions cutanées.

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 AOD 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 d'hémorragie gastro-intestinale en cas d'association des AOD aux corticostéroïdes oraux.
- 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'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.
- Il est recommandé d'ajuster la dose selon la fonction rénale, l'âge et parfois également le poids corporel ou les traitements concomitants; ceci varie d'un produit à l'autre. Une diminution de la dose en dehors de ces critères est à éviter en raison du risque de sous-traitement [*voir Folia de décembre 2017 et Folia de juin 2020*].
- 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 en milieu hospitalier. Pour le dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*). Pour l'apixaban et le rivaroxaban, l'andexanet alfa, un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.5.*). La supériorité de ces antidotes spécifiques par rapport aux concentrés de facteurs de coagulation n'a pas été démontrée.
- Une surveillance de l'effet du traitement anticoagulant (détermination de l'activité anti-Xa) est possible, mais une surveillance de routine n'est pas nécessaire selon les guides de pratique clinique. Un tel suivi coûte beaucoup plus cher que la détermination de l'INR et n'est remboursé que dans certaines situations en Belgique.



- Dabigatran:
 - La prudence s'impose chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.
 - Pour une bonne absorption du médicament et pour prévenir des lésions œsophagiennes, les gélules doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau.
 - Chez les enfants âgés de 8 à 12 ans, il est possible d'utiliser les gélules ou les granulés. En raison des différences de biodisponibilité, ces deux formes sont administrées à des posologies différentes: il est conseillé de consulter les RCP respectifs pour la posologie correcte, surtout lors du passage d'une formulation à une autre.
- Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments, en particulier aux doses \geq 15 mg, pour optimiser sa biodisponibilité.

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.
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont encore utilisées pour une anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque hémorragique très élevé, insuffisance rénale sévère). 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.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie: fréquent (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement).
- Hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée: ostéoporose et alopecie réversible.



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).
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Suivre le temps de thromboplastine partielle activé (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT ou temps de céphaline activé, TCA) en cas d'utilisation à dose curative.
- 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: 1.000 UI de protamine par voie intraveineuse par 1.000 UI d'héparine (à renouveler si nécessaire, *voir 20.1.1.2.*).

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 diverses 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 chirurgicales à risque thrombogène modéré à élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, abdominale ou pelvienne), ou en cas d'immobilisation prolongée chez des patients alités atteints d'une affection médicale aiguë et à haut risque thromboembolique.
- 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.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).



- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie: fréquent, mais risque plus faible qu'avec les héparines non fractionnées; des cas de thrombocytose ont également été signalés.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7*).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée (p.ex. grossesse): ostéoporose et alopecie réversible.

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 12-24 heures avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie chez la mère (hémorragies du post-partum, mais aussi risque d'hématome épidural en cas d'anesthésie épidurale).

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 d'hémorragie en cas d'association des héparines de bas poids moléculaire aux corticostéroïdes systémiques.
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1*.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- 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 à faible risque thromboembolique. En cas de haut risque thromboembolique, 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.

- Durée de traitement: en général, les HBPM sont seulement utilisées dans la phase initiale du traitement de la TVP. Les AOD dabigatran et édoxaban ne peuvent être instaurés en relais des HBPM qu'après un traitement initial par HBPM pendant au moins 5 jours. L'apixaban et le rivaroxaban peuvent être initiés immédiatement sans administration préalable d'HBPM. Si le traitement de la TVP sera poursuivi avec un antagoniste de la vitamine K, les deux médicaments sont initiés simultanément et l'HBPM est interrompue dès l'obtention d'un INR thérapeutique.

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 chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).

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).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

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, toujours en association à l'acide



acétylsalicylique et au clopidogrel.

- Angor instable ou infarctus de myocarde, chez les patients devant bénéficier d'une intervention urgente.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

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 la bivalirudine 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

- 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.

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 après chirurgie abdominale et en cas d'immobilisation prolongée.
- 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

- Prudence chez les patients en insuffisance rénale et les patients de faible poids corporel, en raison d'un risque accru de saignement.
- 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.

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.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.

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).

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 thrombocytopénie induite par les héparines.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.
- 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).



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.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Rétinopathie diabétique.
- Pancréatite aiguë.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Altéplase en cas d'AVC: également contre-indiquée en cas de convulsions, d'hyper ou hypoglycémie, d'antécédents d'AVC sévère, d'AVC récent (3 derniers mois) ou d'AVC chez les diabétiques.
- Urokinase: insuffisance rénale sévère (RCP).

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).

2.1.4. Autres antithrombotiques

Le caplacizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (*nanobody*) qui se lie au facteur de von Willebrand et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis. Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides extraits de la muqueuse intestinale de porcs.

Indications (synthèse du RCP)

- Caplacizumab: traitement des adultes et adolescents de plus de 12 ans (avec un poids corporel de plus de 40 kg) présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa).
- Défibrotide: traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Contre-indications

- Défibrotide: utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique.

Effets indésirables

- Caplacizumab: saignements, céphalées, urticaire, fatigue, fièvre.
- Défibrotide: hémorragie, hypotension, vomissements.

Interactions

- Caplacizumab: risque accru d'hémorragie lors de la prise concomitante d'anticoagulants, d'héparine à



haute dose ou d'antiplaquettaires.

- Défibrotide: 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).

2.2. Antihémorragiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux
- 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 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: anticorps monoclonal utilisé comme antidote du dabigatran (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016.*).
- Andexanet alfa: un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, utilisé comme antidote de l'apixaban et du rivaroxaban (*voir 20.1.1.5.*).
- 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 et anticorps monoclonaux

Les facteurs de coagulation ou concentrés de complexe prothrombinique sont indiqués en cas d'hémorragies liées à un déficit en facteur de coagulation. 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. Le damoctocog alfa pégol, l'efmorocog alfa, le lonocog alfa, le morocog alfa, le simocog alfa, le turocog alfa et le susocog alfa (plus disponible depuis juin 2024) sont des analogues biosynthétiques du facteur VIII. L'albutrépénonacog alfa, l'eftrénonacog alfa, le nonacog bêta pegol et le nonacog gamma sont des analogues biosynthétiques du facteur IX.

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant aux facteurs IX activé et X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. L'émicizumab mime l'activité du facteur VIII.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie des hémorragies liées à un déficit congénital en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) à un déficit acquis en facteurs de coagulation.
- Facteur de coagulation VII activé (eptacog alfa): aussi traitement des hémorragies du post-partum sévères lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

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.
- Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.
- Emicizumab: arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie; microangiopathie thrombotique et thromboembolie.

Grossesse et allaitement

- Emicizumab: les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

2.2.2. Antifibrinolytiques

Positionnement

- Toute utilisation d'antifibrinolytiques en prévention d'hémorragies nécessite une évaluation du rapport bénéfique/risque. Après une chirurgie non cardiaque, des données d'études montrent une réduction significative du nombre d'hémorragies majeures après l'administration prophylactique d'acide tranexamique, sans augmentation des effets indésirables cardio-vasculaires.
- Il n'existe pas de données probantes justifiant une administration en continu.

Indications (synthèse du RCP)

- Acide tranexamique: ménorragies (p.ex. à la suite de la mise en place d'un DIU au cuivre), certains types d'interventions chirurgicales (oto-rhino-laryngologique, gynécologique, urologique, thoracique et abdominale, 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.
- Antécédents de convulsions.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale aiguë, effets indésirables gastro-intestinaux; rare: troubles visuels et altération de la vision des couleurs.
- Aprotinine: choc anaphylactique, insuffisance rénale aiguë et aggravation d'une atteinte rénale préexistante, thrombose, ischémie.

Interactions

- Risque accru de thrombose en association avec des médicaments augmentant le risque thromboembolique (p.ex. les estrogènes).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients à risque accru de thrombose.
- En cas de saignement au niveau des voies urinaires, il existe un risque de formation d'un thrombus avec occlusion.



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.

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.

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 ferriprive.

La vitamine B (*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 B ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

2.3.1.1. Epoétines

- L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges.

- Les époétines (érythropoïétines biosynthétiques) 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 époétines 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'époétine 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 époétines.
- Hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Voir *Folia de février 2008*.
- Asthénie, symptômes grippaux.
- Douleurs ostéoarticulaires.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Hypertension.
- Hyperkaliémie.
- Thrombose, surtout avec des doses visant à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.
- Rash (rarement syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique).
- 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.

2.3.1.2. Roxadustat

En cas d'hypoxie, le facteur induit par l'hypoxie (HIF) stimule la production de globules rouges et d'hémoglobine. La propyl hydroxylase est une enzyme qui intervient dans sa dégradation. Le roxadustat inhibe cette enzyme, ce qui doit avoir pour effet d'augmenter l'HIF.

Positionnement

- Dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique, l'efficacité du roxadustat est similaire à celle des époétines. L'utilisation du roxadustat semble néanmoins exposer à un surcroît de mortalité, d'événements thrombotiques et d'infections, ce qui rend la balance bénéfice-risque du roxadustat plutôt défavorable (*voir Folia de janvier 2024*).

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique.

Contre-indications

- Troisième trimestre de la **grossesse, allaitement**.
- Allergie à l'arachide ou au soja.

Effets indésirables

- Hypertension.
- Hyperkaliémie.
- Thrombose de l'accès vasculaire pour dialyse, thrombose veineuse profonde.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, convulsions.
- Sepsis.
- Oedème périphérique.



Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - Le roxadustat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (sur base du RCP).
 - Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement jusqu'à une semaine après l'arrêt.
- Allaitement:
 - Le roxadustat est contre-indiqué pendant l'allaitement (sur base du RCP).

Interactions

- Le roxadustat doit être pris au moins 1h après l'administration de chélateurs du phosphate ou de compléments contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium).
- Le roxadustat est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le roxadustat est un inhibiteur de l'OATP1B1 et peut alors augmenter les concentrations plasmatiques (et les effets indésirables) des statines.

Précautions particulières

- L'utilisation de roxadustat est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Administration et posologie

- Le schéma posologique compliqué (prise à 3 jours non consécutifs par semaine) expose à un risque d'erreur.

2.3.1.3. Luspatercept

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante entraînant une maturation érythroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines anémies dépendantes de la transfusion, dues à un syndrome myélodysplasique.
- Anémie associée à une bêta-thalassémie.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Asthénie, douleurs musculaires, douleurs articulaires.
- Vertiges, céphalées.
- Hypertension.
- Thromboembolie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Infections (des voies urinaires et des voies aériennes supérieures).

2.3.2. Médicaments de la thrombopénie

L'avatrombopag, 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)

- Thrombopénie immune résistant aux autres traitements (corticostéroïdes, immunoglobulines).
- Avatrombopag: aussi thrombocytopenie sévère associée à une maladie hépatique chronique, en prévision d'une procédure invasive.
- Eltrombopag: aussi thrombocytopenie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.



Effets indésirables

- Augmentation de la numération plaquettaire, rarement thromboembolie.
- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Eltrombopag: aussi élévation des enzymes hépatiques (réversible).
- Romiplostim: aussi infections respiratoires.

Interactions

- L'avatrombopag est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

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 plérixafort 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 mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une collecte pour la transplantation de moelle osseuse.
- Le plérixafort 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 musculo-squelettiques, dysurie, céphalées, thrombopénie, anémie, troubles pulmonaires, hémoptysie.
- 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.

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 13.1.2.4.).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose (à partir de l'âge de 2 ans).

Contre-indications

- Immunosuppression.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles hématologiques.



- Troubles gastro-intestinaux.
- Dyspnée, rarement pneumopathie interstitielle.
- 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.



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
- le bismuth.

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence "Prise en charge des troubles gastriques".
- Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique sont les traitements les mieux documentés dans l'ulcère gastro-duodéal et l'œsophagite de reflux; en cas de symptômes de reflux peu sévères, les antiacides ont également une place.
- Il faut informer le patient du risque fréquent de rebond d'acidité à l'arrêt du traitement. Pour diminuer les symptômes de rebond, un schéma dégressif ou l'usage d'un antiacide ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à la demande peuvent être d'emblée discutés avec le patient.
- Ulcère gastro-duodéal 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. Leur usage est à éviter autant que possible dans cette tranche d'âge.
 - L'ajout, à un AINS, d'un IPP ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie. Cette protection gastrique est à envisager chez les patients à risque qui initient un traitement par AINS: personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation). Le risque augmente en cas de traitement concomitant avec un corticostéroïde, de l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant, un anticoagulant, un ISRS, de la duloxétine, de la venlafaxine ou de la vortioxétine. En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs disparaît en grande partie et une protection gastrique est également à envisager.
- Ulcère gastro-duodéal et traitements antithrombotiques
 - 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 ci-dessus).
 - En cas de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'un risque cardiovasculaire accru (voir 2.1.1.1.), une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.
 - Chez les patients à risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale (voir *calculateur de risque*) sous traitement par un anticoagulant oral direct (AOD) ou un antagoniste de la vitamine K, des études



observationnelles ont montré une diminution du risque de saignements digestifs en cas de prise d'IPP. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.

- Ulcère gastro-duodéal et infection à *H. pylori*
 - Chez de nombreux patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal, un *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est mis en évidence. Chez ces patients, son éradication permet de prévenir les récurrences, et d'éviter ainsi l'instauration d'un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique.
 - L'éradication de l'*H. pylori* peut se faire grâce à un traitement associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec des antibiotiques. Après l'éradication de l'*H. pylori*, le recours à un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique dans le but de prévenir les récurrences n'est pas basé sur des études.
 - Le schéma thérapeutique suivant (quadrithérapie) est recommandé par la *BAPCOC 2022*.
 - 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)
 - + amoxicilline 1 g
 - + métronidazole 500 mg
 - + clarithromycine 500 mg.
 - Alternative proposée par la *BAPCOC 2022*, par exemple en cas d'allergie aux pénicillines: quadrithérapie pendant 10 jours 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).
 - Un traitement séquentiel est parfois proposé comme suit: un IPP pendant 10 jours, en association avec de l'amoxicilline pendant 5 jours, puis, pendant les 5 jours suivants, avec de la clarithromycine + du 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.
 - En raison de l'augmentation rapide de la résistance, les quinolones risquent de ne pas être efficaces pour l'éradication de l'*H. pylori*.
 - Le sevrage tabagique augmente les chances de succès de l'éradication.
 - Il est important de contrôler l'éradication de l'*H. pylori* (p.ex. par un test respiratoire à l'urée marquée au C13) au moins 4 semaines après le traitement antibactérien (et au moins deux semaines après la prise d'IPP).
 - 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 ou de faibles doses d'acide acétylsalicylique, certaines études suggèrent que l'éradication préalable de l'*H. pylori* diminue le risque d'ulcère.
 - La plus-value de l'éradication de l'*H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle (non ulcéreuse) est limitée.
- Symptômes de reflux gastro-œsophagien et œsophagite de reflux.
 - Les mesures non médicamenteuses suivantes, peu étayées, sont recommandées dans des guidelines : perte de poids, sevrage tabagique, éviter de manger avant le coucher, surélever la tête du lit, dormir sur le côté gauche.
 - 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 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'une demi dose) ou la



méthode *step-in* (à la demande un IPP par intermittence). Le traitement dure de 4 à 8 semaines. En cas de symptômes récidivants, la prise d'IPP à la demande est une option. En cas d'échec, 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 même approche peut être envisagée.
- En présence de lésions importantes à l'endoscopie, un traitement par IPP pendant 4 à 8 semaines est immédiatement instauré.
- Après guérison de l'œsophagite, la place d'un traitement continu par des IPP et la dose appropriée sont controversées.
- Certains guidelines conseillent un traitement continu par IPP en cas d'œsophage de Barrett. L'impact sur la prévention des cancers gastriques n'est pas clairement établi.
- Il faut informer le patient du risque de rebond d'acidité lors de l'arrêt ou la diminution du traitement.
- L'efficacité des gastroprokinétiques dans le reflux est douteuse.
- L'œsophagite de reflux n'est pas une indication pour l'éradication de *H. pylori*.
- Nourrissons: le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons. Un traitement médicamenteux (par 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 faut diminuer progressivement le traitement. L'utilisation d'IPP chez les nourrissons qui ne font que régurgiter n'est pas indiquée.

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, des mesures hygiéno-diététiques constituent le traitement initial. En présence de plaintes plus sévères, les antiacides sont les médicaments les plus sûrs. Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes. L'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole sont les mieux documentés.
- Allaitement. Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. L'(és)oméprazole et le pantoprazole sont les mieux documentés. Les antiacides peuvent être utilisés pendant l'allaitement. Une utilisation prolongée d'antiacides contenant de l'aluminium peut entraîner un excès d'apport en aluminium chez le nourrisson.
- Les gastroprokinétiques n'ont pas de place.

3.1.1. Inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique

3.1.1.1. Antihistaminiques H

Il n'existe plus d'antihistaminiques H sur le marché belge depuis 2019 [voir *Folia de novembre 2019* et *Folia de novembre 2020*]. La famotidine et la cimétidine sont disponibles dans les pays limitrophes.

Positionnement

- Voir 3.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.
- 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.

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.

Contre-indications

- Sur le site Web genesmiddelenbijlevercirrose.nl, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Voir Folia de mai 2022.
- Nausées, diarrhée, céphalées, rash, polypes bénins des glandes fundiques.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt du traitement.
- Rare: infections gastro-intestinales (p.ex. par *Clostridium difficile*) et risque accru de diarrhée du voyageur, affections cutanées (parfois sévères), néphrite interstitielle.
- En cas d'usage prolongé, insuffisance rénale [voir Folia de mai 2022], ostéoporose avec risque accru de fractures, déficience en vitamine B et hypomagnésémie [voir Folia de novembre 2016].
- Certaines publications évoquent un risque de décès, d'événements cardiovasculaires, de cancer gastrique, de diabète, de fractures et d'asthme chez l'enfant, et de colonisation intestinale par des germes multi-résistants [voir Folia de mai 2022].

Interactions

- L'absorption de certains IPP peut être ralentie en cas de prise avec des aliments. Une prise à jeun est généralement recommandée, bien qu'un effet positif sur les symptômes et la muqueuse ne soit pas clair.



- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, du fer, de la lévothyroxine, de la rilpivirine, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases). Dans ces cas, il peut être envisagé d'arrêter temporairement l'IPP.
- Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate (en particulier s'il est pris à hautes doses). En cas de prise concomitante de méthotrexate à hautes doses, il est préférable d'interrompre temporairement l'IPP.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des substrats du CYP2C19. L'oméprazole et l'ésoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) sont de plus des inhibiteurs du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le lansoprazole est de plus un substrat du CYP3A4 (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 et risque accru d'événements cardiovasculaires. Si la prise simultanée de clopidogrel et d'un IPP s'avère essentielle, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Grossesse et allaitement

- Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes. L'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole sont les mieux documentés.
- Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. L'(és)oméprazole et le pantoprazole sont les mieux documentés.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée 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.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.

3.1.1.3. Misoprostol

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E, 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®. Pour l'induction du travail, une forme orale de misoprostol est disponible à un dosage moindre (voir 6.4.1.).
- Le misoprostol sous forme orale est également disponible comme association avec le diclofénac (voir 9.1.1.6.).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque (voir 9.1.).
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux.

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'avortement et de la suspicion d'une tératogénicité (anomalies des membres et des nerfs crâniens).**
- 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 prolongée 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.

3.1.2. Antiacides

Positionnement

- *Voir 3.1.*
- Les antiacides, aux doses habituelles, apportent un soulagement de la douleur en cas de symptômes de reflux gastro-oesophagien ou d'oesophagite de reflux.
- Ils peuvent aussi être utilisés dans le cadre d'une stratégie step up, step down, ou en appoint lors de l'arrêt des IPP dans le cas des ulcérations de l'oesophage, de l'estomac ou du duodénum, mais probablement sans accélérer la vitesse de guérison (*Voir aussi 3.1.*).
- L'intérêt des associations d'antiacides n'est pas prouvé.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'alginates 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

- Carbonate de magnésium et trisilicate de magnésium: hypophosphatémie.
- Pour la plupart des antiacides, l'insuffisance rénale sévère 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.
- Composés à base d'aluminium : hypophosphatémie.

Grossesse et allaitement

- Aucun effet indésirable n'est à prévoir en cas d'utilisation à dose normale pendant une période brève. L'utilisation pendant une période prolongée ou à haute dose est déconseillée, en raison du risque d'augmentation des concentrations sériques du calcium, du magnésium ou de l'aluminium.

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de



l'absorption de l'itraconazole, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases) ou par formation de complexes non absorbables (p.ex. diminution de l'absorption du fer, des hormones thyroïdiennes, 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.
- Composés à base 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 prolongée 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.
- La teneur en sodium des spécialités à base d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Posologie

- Les produits mentionnés ici sont en principe pris plusieurs fois par jour, entre autres en fonction des symptômes.

3.1.3. Bismuth + métronidazole + tétracycline

Positionnement

- L'association de bismuth + métronidazole + tétracycline est utilisée, en association avec l'oméprazole, pour l'éradication de l'*H. pylori* dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, p.ex. en cas d'allergie aux pénicillines (positionnement et posologie voir 3.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Eradication de l'*H. pylori*.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Voir aussi métronidazole (voir 11.3.3.); tétracycline (voir 11.1.3.).
- 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).

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.).**

3.2. Spasmolytiques

Les spasmolytiques proposés pour le traitement des troubles de la fonction vésicale sont repris en 7.1.

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.



Positionnement

- En raison d'un manque d'études randomisées de bonne qualité, 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.
- L'huile de menthe poivrée peut être proposée comme traitement symptomatique des spasmes du syndrome de l'intestin irritable si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes [voir *Folia de janvier 2019*]. L'association menthe poivrée et carvi a comme indication dans le RCP le traitement des troubles gastro-intestinaux légers (ballonnements, spasmes). Quelques études cliniques ont montré des résultats positifs [voir *Folia de janvier 2021*].
- 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

- Alvérine: iléus paralytique et occlusion intestinale.
- Butylhyoscine: celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3*).
- Huile de menthe poivrée: maladies hépatiques, affections biliaires, achlorhydrie.
- Papavérine: maladies cardio-vasculaires graves, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Alvérine: réactions allergiques telles qu'un exanthème ou un urticaire, affections hépatiques.
- Alvérine + siméticone: cytolysse hépatique (rare).
- Butylhyoscine: effets indésirables anticholinergiques classiques (voir *Intro.6.2.3*).
- Huile de menthe poivrée: céphalées, sensation de brûlure périanale, pyrosis; rarement allergie.
- Papavérine: hépatotoxicité, arythmies cardiaques en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (données insuffisantes).

Interactions

- Butylhyoscine: diminution de l'effet des gastroprokinétiques.
- Huile de menthe poivrée: la prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est à éviter.

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 *20.1.1.7*).
- Intoxication par l'*Amanite phalloïde*: silibiline (voir *20.1.2.3*).
- Prévention de l'hépatite A (voir *12.1.1.6*) et de l'hépatite B (*12.1.1.7*)
- Hépatite B et hépatite C chroniques: divers immunomodulateurs, antirétroviraux, antiviraux spécifiques (voir *11.4.4. et 11.4.5*).



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: l'acide ursodéoxycholique peut être utilisé en cas de vésicule biliaire fonctionnelle avec microlithiase radiotransparente, et pour laquelle une intervention chirurgicale est contre-indiquée. L'utilisation de l'acide ursodéoxycholique en prévention des récurrences de lithiase intrahépatique ou de lithiase cholécystique est peu étayée.
- Cholangite biliaire primitive: l'acide ursodéoxycholique constitue le traitement le mieux étayé 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 (indication non mentionnée dans le RCP): 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 ne semble pas diminuer la morbidité ou la mortalité fœtale.

Indications (synthèse du RCP)

- Microlithiase biliaire.
- Cholangite biliaire 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 entérohépatique des sels biliaires.
- Affections hépatiques aiguës, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- 1er trimestre: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- 2e et 3e trimestre: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement : les données d'utilisation sont rassurantes.

3.3.2. Cholagogues, cholérétiques et hépatotropes

Ces médicaments sont proposés pour un large éventail de symptômes dans la sphère hépato-biliaire.

Positionnement

- L'efficacité de ces produits n'est pas suffisamment prouvée. L'utilisation d'artichaut (*Cynara scolymus*) et de chardon marie (*Silybum marianum*) repose sur "l'usage traditionnel" [voir *Folia d'avril 2011*].

Indications (synthèse du RCP)

- Cholagogue et cholérétique (hors pathologie sévère).



Contre-indications

- Angiocholite, calculose du cholédoque, cancer du foie ou des voies biliaires.
- *Cynara scolymus*: insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

- Excédent de sécrétions biliaires, diarrhée, effet laxatif.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

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 inhibiteur de la pompe à protons peut être administré au préalable pour protéger l'enrobage.

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.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (RCP).

Posologie

- Selon les besoins, et selon l'avis du spécialiste, maximum 10.000 U/kg/jour de lipase (unités définies par la Pharmacopée européenne).

3.4. Antiémétiques

En cas de vomissements, on utilise essentiellement:

- les gastroprokinétiques
- les antagonistes 5HT
- les antagonistes NK.

Ont une place limitée:

- les corticostéroïdes (*voir 5.4.*)
- certains antihistaminiques H (*voir 12.4.1.*)
- certains antipsychotiques (*voir 10.2.*)

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. Nous ne disposons pas d'études incluant ces patients.
- 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 milieu hospitalier, l'ondansétron (par voie orale ou IV) est parfois administré en dose unique *off label* chez des enfants présentant des vomissements sévères sur gastro-entérite et à risque de déshydratation. Cette pratique est étayée dans des études cliniques de bonne qualité.
- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée [voir 17.2.3.]. La dompéridone et le métoproclamide (voir 3.4.1.) ne sont pas efficaces.
- Nausées et vomissements pendant la grossesse: voir la rubrique "Grossesse et allaitement".
- Pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires, des antagonistes 5HT₃, des corticostéroïdes, du métoproclamide 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 5HT, des antagonistes NK, l'alizapride ou le métoproclamide peuvent être administrés. L'alizapride par voie orale est en interruption de commercialisation. En cas de vomissements persistants après une chimiothérapie, des corticostéroïdes sont utilisés en association à des antiémétiques classiques, sur base de l'expérience clinique.

Grossesse et allaitement

- Nausées et vomissements pendant la grossesse [voir Folia de mars 2020]
 - Les nausées et vomissements en début de grossesse régressent généralement spontanément ou grâce à des mesures diététiques. En cas de plaintes sévères, 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.
 - Les antiémétiques suivants sont les mieux documentés: la doxylamine, le dimenhhydrinate et le métoproclamide [voir Folia de mars 2012 et Folia de mars 2020];
 - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé "*off-label*". L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales. Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [voir Folia de février 2020].
 - Itopride: les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont très limitées. Selon le RCP, il pourrait être utilisé pendant la grossesse. Il est déconseillé pendant l'allaitement.
 - Alizapride: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'alizapride pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- L'utilisation de la dompéridone pour stimuler la lactation n'a pas d'effet démontré pour des enfants nés à terme. Chez les mères d'enfants prématurés, des données montrent un effet limité dans des cas spécifiques et à court terme. Il y a encore beaucoup d'incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT. Le métoproclamide n'est jamais recommandé dans cette indication [voir Folia de novembre 2017].

3.4.1. Gastrocinétiques

L'alizapride, la dompéridone, le métoproclamide et l'itopride sont des substances chimiquement apparentées aux antipsychotiques. Elles augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme coordonné antroduodéna, avec pour conséquence l'accélération de la vidange gastrique.

Positionnement

- Voir 3.4.
- L'efficacité du métoproclamide et de la dompéridone dans les nausées et vomissements n'a pas été



démontrée en pratique ambulatoire chez les enfants de moins de 12 ans. Les enfants présentent un risque accru d'effets indésirables. Des mesures non-médicamenteuses sont à préférer (boissons et nourriture en petites quantités).

- La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). 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 d'allongement de l'intervalle QT par la dompéridone; le métoclopramide est toujours à déconseiller dans cette indication [voir Folia de novembre 2017].
- L'efficacité de l'itopride dans la dyspepsie fonctionnelle n'est pas établie [voir Folia d'octobre 2023].

Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements d'origines diverses (métoclopramide: aussi chez l'enfant).
- Hoquet persistant (métoclopramide par voie intraveineuse).
- Itopride: dyspepsie fonctionnelle chez l'adulte.

Contre-indications

- Situations où la motricité gastrique ne peut pas être accélérée (p.ex. hémorragie gastro-intestinale, obstruction ou perforation digestive).
- Alizapride et métoclopramide: antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques, maladie de Parkinson, 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], épilepsie.
- Dompéridone: enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg, prolactinome; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.) (voir rubrique "Effets indésirables"). Insuffisance hépatique (RCP); sur le site Web genesmiddelenbijlevercirrose.nl, la dompéridone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée, d'irrégularité menstruelle ou d'impuissance.
- Effets centraux: somnolence et, surtout chez les enfants et les adolescents, troubles extrapyramidaux (entre autres spasmes musculaires); dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées, moins fréquent avec la dompéridone, et probablement aussi avec l'itopride.
- Crampes abdominales ou diarrhée.
- Métoclopramide
 - Aussi hypotension, dépression.
 - En intraveineux: aussi risque de bradycardie sévère.
- Dompéridone
 - Aussi **allongement de l'intervalle QT** en cas de doses élevées (> 30 mg p.j.) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les données quant à un risque de torsades de pointes et de mort subite sont limitées [voir Folia d'avril 2014]; pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, voir Intro.6.2.2..
 - Aussi bouche sèche.
- Itopride: les données de sécurité sont très limitées. Le RCP ne mentionne pas d'effets indésirables extrapyramidaux ni d'allongement de l'intervalle QT.

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 gastroprokinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.
- Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques.
- Métoclopramide et alizapride: diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques, sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool.
- Le métoclopramide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- 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 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée.

Précautions particulières

- Dompéridone: vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez 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]. Chez les personnes de plus de 60 ans, une demi-dose est préférable.
- Itopride: la dose doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

3.4.2. Antagonistes 5HT

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 (voir Intro.6.2.2.), 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.
- Dans les formes sévères d'hyperemesis gravidarum, l'ondansétron est parfois utilisé "off-label". **L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales.** Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [voir *Folia de février 2020*].

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.
- Le granisétron est un substrat du CYP3A4, l'ondansétron un substrat du CYP1A2 et de la P-gp, et le palonosétron un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

3.4.3. Antagonistes NK

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 (NK). Le fosaprépitant est une prodrogue qui est rapidement transformée en aprépitant.

Positionnement

- Voir 3.4.

Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement émétisantes, en association à un antagoniste 5HT et à un corticostéroïde.

Effets indésirables

- Céphalées, asthénie, hoquet, constipation, diarrhée, élévation des transaminases.
- Fosaprépitant: aussi réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

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. Voir aussi *Folia de novembre 2021* (incluant des recommandations) pour les interactions liées à la contraception hormonale.

3.4.4. Associations d'antiémétiques

Positionnement

- Voir 3.4.
- Le palonosétron est un antagoniste 5HT (voir 3.4.2.).
- Le nétupitant est un antagoniste NK 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.).
- **Nétupitant: grossesse.**

Grossesse et allaitement

- Voir 3.4.2.
- Nétupitant: contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent prendre une contraception jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

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 d'administrer préventivement des laxatifs [voir *Folia de janvier 2003*]; la méthylnaltrexone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.) ont aussi cette indication dans le RCP, 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
- L'effet des laxatifs de lest, du lactulose, du lactitol, du sorbitol et des macrogols sur la constipation pendant la grossesse et la période d'allaitement est bien démontré. Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- 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. En cas de diarrhée aqueuse sévère due au laxatif, l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal peut être réduite [voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

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.

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.

3.5.3. Laxatifs osmotiques

3.5.3.1. Lactitol, lactulose et sorbitol

Le lactulose est un disaccharide synthétique qui est peu absorbé par l'intestin grêle. Les bactéries du côlon le scindent en monosaccharides tels le galactose, le fructose et le sorbitol qui sont surtout laxatifs par leurs propriétés osmotiques. L'administration de lactulose abaisse le pH par formation d'acides organiques, avec diminution de la résorption de l'ammoniac, ce qui explique son utilisation dans l'encéphalopathie hépatique. Le sorbitol n'est plus disponible comme médicament mais comme complément alimentaire.

Positionnement

- Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.
- Lactulose: aussi encéphalopathie hépatique.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Lactulose: aussi galactosémie.
- Sorbitol: aussi intolérance au fructose, obstruction des voies biliaires, insuffisance hépatique (RCP).

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 lactulose et le sorbitol ne sont pas indiqués.

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 faiblement dosées).
- Constipation avec fécalome.
- Lavage intestinal en préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale (le plus souvent préparations hautement dosées).

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 hautement dosées: 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.

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.
- Déshydratation ou troubles électrolytiques, insuffisance rénale sévère (RCP).



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, en raison d'un risque de troubles électrolytiques.
- Les produits doivent être dissous et 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.

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. Le sennoside B n'est plus disponible depuis mars 2024.

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 hypokaliémie, avec faiblesse musculaire et perte de poids en cas d'utilisation chronique.
- Dérivés anthraquinoniques: aussi pseudomélanose du côlon, réactions d'hypersensibilité, coloration brunâtre des urines.

Grossesse et allaitement

- Voir 3.5.

Interactions

- Voir 3.5.

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de contact ne sont pas indiqués, en raison d'un risque de troubles électrolytiques.



- 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

3.5.4.2. Dérivés du diphénylméthane

3.5.5. Prucalopride

Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT) 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.
- Prudence en cas d'arythmie ou de maladie cardiovasculaire ischémique.
- Un lien avec des idées suicidaires a été évoqué.

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 (avec risque de diminution de l'absorption d'autres médicaments), nausées, douleurs abdominales, flatulence.



Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du linaclotide pendant la grossesse (données insuffisantes).

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, mégacôlon toxique.
- Sorbitol: intolérance au fructose.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale sévère 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

- Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement en cas de constipation distale [voir *Folia de juillet 2018*].

3.5.8. Associations de laxatifs

Positionnement

- Voir 3.5.
- En dehors du cadre du lavage intestinal en préparation à une coloscopie (où les préparations à base de macrogol sont les mieux étudiées voir 3.5.3.2.) 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 sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

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 sont bien documentés dans le traitement symptomatique de la diarrhée, mais les études sont presque uniquement limitées aux adultes.
 - En cas de colite ulcéreuse, les freinateurs du transit intestinal doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de mégacôlon toxique.
- Réhydratation
 - Chez les personnes à risque (nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées ou atteintes d'une affection chronique telle que le diabète), la prise en charge de la gastro-entérite aiguë consiste surtout 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, 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 possible consiste à compenser les pertes liquidiennes et à instaurer éventuellement un traitement symptomatique. Des vaccins contre le rotavirus sont disponibles (*voir 12.1.1.11*).
 - 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 de fièvre >38,5°C, d'une diarrhée mucopurulente ou sanguinolente ou de fortes crampes abdominales [*voir 11.1.2.2. et Folia de mai 2019*]. Chez les patients ayant une pathologie sous-jacente (affection intestinale inflammatoire chronique, troubles cardiaques et rénaux) un traitement antibactérien par l'azithromycine peut être instauré dès les premiers symptômes d'une diarrhée du voyageur.
 - 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*).



- 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

Il s'agit ici du charbon activé.

Positionnement

- On ne dispose pas de données suffisantes quant à l'efficacité de ces médicaments.
- Le charbon activé est utilisé dans certaines intoxications (voir *Intro.7.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles digestifs associés à des gaz et de la diarrhée (hors pathologie sévère).
- Adjuvant au lavage gastrique en cas d'intoxication.

Grossesse et allaitement

- Le charbon activé peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- Le charbon actif (même utilisé à faible dose) est susceptible de diminuer l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

3.6.2. Probiotiques et postbiotiques

De nombreux probiotiques et postbiotiques ne sont pas enregistrés comme médicaments et sont disponibles comme compléments alimentaires.

Positionnement

- Voir 3.6.
- L'efficacité des probiotiques et postbiotiques dans toutes sortes d'affections n'est pas établie.
- Pour certaines préparations, il existe quelques preuves d'un intérêt dans les infections à *Clostridium difficile* voir *Folia de février 2016* et dans la diarrhée induite par les antibiotiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de la diarrhée liée à l'antibiothérapie à large spectre en cas de facteurs de risque de diarrhée à *Clostridium difficile*.
- Traitement de la diarrhée aiguë (en complément de la réhydratation).

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).

Grossesse et allaitement

- Selon le RCP, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée (données insuffisantes).



3.6.3. Freinateurs du transit intestinal

Le loperamide, 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

- Les enfants sont plus sensibles aux effets indésirables des freinateurs du transit intestinal.
- Constipation, ballonnements, nausées.
- Effet dépresseur central (p.ex. dépression respiratoire), céphalées, vertiges, troubles de la conscience et de la coordination.
- Rare: rétention urinaire, iléus paralytique, mégacôlon toxique, pancréatite, réaction d'hypersensibilité et éruption cutanée sévères, augmentation du tonus musculaire.
- En cas de surdosage, on peut utiliser la naloxone, un antagoniste des opioïdes (voir 8.4).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données pour une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

Interactions

- Le loperamide est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique (RCP).
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT (y compris des torsades de pointes et décès) ont été rapportés en cas d'abus.

3.6.4. Antisécrétoires

Le racécadotril, un inhibiteur des enképhalines (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, les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées. La place des antisécrétoires est très limitée



[voir *Folia janvier 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'adulte et, uniquement en association avec une réhydratation orale, chez l'enfant.

Contre-indications

- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).

Effets indésirables

- Céphalées, rash, angioedème.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données concernant une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

Interactions

- L'usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème [voir *Folia de janvier 2018*].

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.

Effets indésirables

- Douleurs abdominales, nausées, flatulences, diminution d'appétit, céphalées, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et élévation des γ GT.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

3.6.6. Papaver somniferum

Le Papaver somniferum est de la teinture d'opium brut. Ses propriétés sont celles de la morphine.

Positionnement

- La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Le papaver somniferum a comme indication dans le RCP, sans études spécifiques, le traitement de la diarrhée sévère et réfractaire de l'adulte. Son utilisation expose aux effets indésirables des opioïdes, en particulier le risque d'addiction, favorisé par la forme liquide du médicament. La teinture est soumise à la réglementation des "stupéfiants". Le traitement doit être initié sous la supervision d'un spécialiste [voir *Folia d'octobre 2023*].



Indications (synthèse du RCP)

- Diarrhée sévère de l'adulte, après échec d'autres traitements.

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

- Voir 8.3.
- Le Dropizole® gouttes contient de l'éthanol. Le RCP déconseille l'utilisation concomitante avec le disulfirame ou le métronidazole (risque d'effet disulfirame).

3.7. Affections inflammatoires du tube digestif

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 12.3.2.2.5.)
- le risankizumab (voir 12.3.2.2.8.)
- le védolizumab (voir 12.3.2.7.7.)
- L'ozanimod (voir 12.3.2.4.7.).

Dans le traitement d'entretien, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- le méthotrexate à faible dose (voir 9.2.1.)
- l'azathioprine (voir 12.3.1.2.)
- la mercaptopurine (voir 13.1.2.2.)
- les inhibiteurs du TNF (voir 12.3.2.1.)
- l'ustékinumab (voir 12.3.2.2.5.)
- le risankizumab (voir 12.3.2.2.8.)
- le védolizumab (voir 12.3.2.7.7.)
- le filgotinib, le tofacitinib et l'upadacitinib (voir 12.3.2.5.)
- L'ozanimod (voir 12.3.2.4.7.).

Positionnement

- Colite ulcéreuse
 - En cas d'atteinte légère, les 5-aminosalicylates (par voie orale ou rectale) sont utilisés. Ils peuvent être poursuivis comme traitement d'entretien.
 - En cas d'atteinte sévère, des corticostéroïdes sont temporairement instaurés et diminués progressivement dans un délai de 3 mois.
 - En association avec les corticostéroïdes, un traitement d'entretien peut être instauré pour prévenir les récurrences, avec des 5-aminosalicylates, un immunosuppresseur (azathioprine), ou un agent biologique tel qu'un inhibiteur du TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, voir 12.3.2.1.) ,ou le védolizumab (voir 12.3.2.7.7.).
 - Le filgotinib, le tofacitinib, l'upadacitinib (voir 12.3.2.5.), l'ustékinumab (voir 12.3.2.2.) et l'ozanimod (voir 12.3.2.4.7.) peuvent être utilisés chez les patients insuffisamment contrôlés ou qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements.
- Maladie de Crohn
 - Lors d'une exacerbation aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes sont administrés par voie orale, rectale ou intraveineuse.
 - Chez les enfants, le traitement pour induire une rémission est l'alimentation entérale exclusive



(apport de nutriments sous forme liquide par sonde naso-gastrique ou gastrostomie).

- Les corticostéroïdes sont instaurés en même temps qu'un traitement d'entretien, qui consiste en un immunosuppresseur (la mercaptopurine ou l'azathioprine), du méthotrexate à faibles doses ou des agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, *voir 12.3.2.1.*) et les anticorps monoclonaux humanisés upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*), ustekinumab (*voir 12.3.2.5.*), risankizumab (*voir 12.3.2.8.* et védolizumab (*voir 12.3.2.7.*).
- Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les preuves d'efficacité des 5-aminosalicylates sont très faibles, même si l'indication est reprise dans le RCP.
- Oesophagite à éosinophiles
 - Le budésonide orodispersible est efficace.
 - Le dupilumab peut être utilisé (*voir 12.3.2.2.*).

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.*

Indications (synthèse du RCP)

- Béclo méthasone: colite ulcéreuse, thérapie adjuvante pendant la phase active.
- Budésonide:
 - Maladie de Crohn de l'iléon et du colon ascendant : traitement d'induction et d'entretien
 - Colite microscopique
 - Hépatite auto-immune non cirrhotique de l'adulte
 - Formes rectales: colite ulcéreuse (du rectum au colon descendant).
- Budésonide orodispersible: oesophagite à éosinophiles de l'adulte.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, 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.
- Sur le site Web genesmiddelenbijlevercirrose.nl, le budésonide est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

3.7.2. Sulfasalazine

La sulfasalazine est un composé azoïque de la méسالazine (acide aminosalicylique) et de la sulfapyridine. La méسالazine, 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), DRESS syndrome.
- Troubles hématologiques tels que thrombopénie et leucopénie.
- Oligospermie réversible.
- Rare: néphrotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Selon nos sources standard, bien que la sulfasalazine soit un antagoniste de l'acide folique, l'utilisation d'une dose plus élevée d'acide folique pendant la grossesse chez les femmes prenant de la sulfasalazine n'est plus recommandée (*voir 14.2.2.6.*).

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.
- Risque d'anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

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

- Allergie à l'acide acétylsalicylique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

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).

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (aucun signal de malformation congénitale ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.



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 contenant 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. La dernière préparation sans corticostéroïdes est retirée du marché depuis juin 2020.
- Un certain nombre de médicaments à usage systémique ont aussi l'indication traitement symptomatique des hémorroïdes dans le RCP et sont repris au point 1.11.. Il existe peu de preuves de leur efficacité dans cette indication.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des hémorroïdes.
- Eczéma et prurit anal.

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

- Corticostéroïdes: voir 15.2., anesthésie locale: voir 18.2.

3.8.2. Médicaments contre les fissures anales

Positionnement

- La nitroglycérine sous forme de pommade à usage anal et une pommade à base de diltiazem (préparation magistrale à 2%) ont montré un effet positif dans quelques études cliniques pour soulager les douleurs associées aux fissures anales chroniques.
- En ce qui concerne l'usage systémique de la nitroglycérine, voir 1.2.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des fissures anales.

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Migraine, problème circulatoire cérébral ou cardiaque, anémie sévère, glaucome

Effets indésirables

- Céphalées, hypotension (voir 1.2.1.).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la nitroglycérine rectale pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).



Interactions

- Hypotension sévère en cas d'association à des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

3.8.3. Médicaments contre les fistules anales

Le darvadstrocel est une spécialité à base de cellules-souches adipeuses humaines pour le traitement chirurgical des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn, après échec des autres traitements.

Il n'est plus disponible depuis mars 2024.

Indications (synthèse du RCP)

- Fistules périanales complexes liées à la maladie de Crohn.

Effets indésirables

- Proctalgies.
- Fistules et abcès anaux.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du darvadstrocel pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).



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 -mimétiques (syn. β -agonistes) à courte durée d'action (SABA) ou à longue durée d'action (LABA)
- des anticholinergiques (syn. parasymphaticolytiques ou antagonistes des récepteurs muscariniques) à courte durée d'action (SAMA) ou à longue durée d'action (LAMA)
- des corticostéroïdes inhalés (CSI).

Ont une place limitée:

- les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (uniquement dans l'asthme)
- la théophylline
- les anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme (repris en 12.3.2.2., 12.3.2.7.6. et 12.4.3.).
- les corticostéroïdes systémiques (voir 5.4.).

Positionnement

- *Bronchiolite et wheezing chez les jeunes enfants*
 - Chez les enfants en dessous de l'âge de 1 an, un épisode aigu de wheezing et de toux est souvent dû à une bronchiolite provoquée par une infection, par exemple 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 service d'urgences. 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 dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un β -mimétique à courte durée d'action est utilisé. 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).
 - Vaccinations recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS):
 - Vaccination contre l'influenza chez les enfants à partir de 6 mois et les adultes présentant un asthme sévère (voir 12.1.1.5.).
 - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (voir 12.1.2.6.).
 - Vaccination contre la COVID-19 (voir 12.1.1.16.).
 - Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.
 - Les β -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA) sont administrés quand les symptômes l'exigent (à la demande) dans l'asthme léger sans facteur de risque d'exacerbation, mais les corticostéroïdes inhalés (CSI) doivent être introduits dès détérioration de l'asthme, ou en cas d'utilisation trop fréquente du SABA.
 - Les β -mimétiques inhalés ont une place à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort (c-à-d. 10 à 15 minutes avant l'effort pour les courtes durée d'action, et 30 minutes avant pour les longues durée d'action formotérol et salmétérol). Ils ont une place en cas de crise asthmatique.



- Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.
- La nécessité d'une utilisation plus fréquente ou régulière (p.ex. plus de 2x/semaine) de SABA à courte durée d'action dans l'asthme signifie que l'affection n'est pas contrôlée et qu'un traitement d'entretien par CSI doit être instauré ou que le traitement d'entretien existant doit être réévalué (technique d'inhalation, observance du traitement, dosage).
 - L'association d'un CSI + formotérol 'à la demande' chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans est une alternative étayée chez les patients avec un asthme à risque d'exacerbation.
 - Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des SABA, ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β -mimétiques. Plusieurs guidelines ne les recommandent plus dans le traitement de l'asthme.
 - Des corticostéroïdes à usage systémique sont indiqués en cas d'exacerbation sévère, à dose suffisamment élevée: chez l'adulte 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 -mimétiques, de débit expiratoire de pointe inférieur à 33% de la valeur prédite normale et/ou de saturation en oxygène inférieure à 92% à l'air ambiant.
 - Traitement d'entretien de l'asthme (*voir aussi Folia de septembre 2020*).
 - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien de l'asthme.
 - Le traitement d'entretien est adapté au cas par cas, en fonction du contrôle des symptômes. Avant toute majoration de traitement, il faut vérifier si le patient est exposé à des facteurs d'aggravation et s'il utilise correctement son traitement (observance, technique d'inhalation, dosage).
 - 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. Quel que soit le degré de sévérité de l'asthme, le plus grand bénéfice est en général déjà obtenu avec des doses faibles de CSI.
 - Un β -mimétique inhalé à longue durée d'action (LABA, formotérol ou salmétérol) peut être associé au CSI chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans (ou exceptionnellement plus jeunes) en cas de contrôle insuffisant dans l'asthme modéré et sévère. Il est formellement contre-indiqué 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 de diminuer la dose du traitement combiné. L'arrêt complet d'un CSI n'est pas conseillé. Le plan par étapes suivant est proposé par GINA 2023.
 - Diminution progressive du CSI
 - Diminution du LABA
 - Arrêt du LABA en continu
 - Arrêt du CSI en continu
 - Garder à la demande: une association CSI + formotérol ou un CSI avec un SABA.
 - 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, et ils exposent à un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves (*voir Folia d'août 2021*). 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, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), est proposé comme traitement adjuvant (trithérapie CSI + LABA + LAMA) comme alternative à l'augmentation de la dose de CSI + LABA chez les patients adultes (et exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées. Le glycopyrronium (un autre LAMA) en association fixe CSI + LABA + LAMA a aussi l'indication asthme chez l'adulte uniquement selon le RCP. L'ajout d'un LAMA pourrait diminuer le risque d'exacerbations, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie



- ou la mortalité.
- La théophylline est parfois utilisée comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère, mais son efficacité est limitée et il a une marge thérapeutique-toxique étroite.
 - La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients adultes souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, 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.
 - Lomalizumab a comme indication selon le RCP le traitement des patients présentant un asthme allergique sévère avec hypersensibilité IgE-dépendante avérée et avec exacerbations sévères, qui ne répond pas à un traitement de fond classique à forte dose [voir 12.4.3.].
 - Le benralizumab, le dupilumab, le mépolizumab et le reslizumab ont comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère avec un taux élevé d'éosinophiles chez les patients avec exacerbations sévères qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à forte dose [voir 12.3.2.2.].
 - Le tézépelumab a comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère qui ne répond pas à un traitement d'entretien classique à forte dose [voir 12.3.2.7.6.].
 - *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).
 - Vaccinations recommandées par le CSS:
 - Vaccination contre l'influenza (voir 12.1.1.5.).
 - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (voir 12.1.2.6.).
 - Vaccination contre la COVID-19 (voir 12.1.1.16.).
 - L'arrêt du tabagisme empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO. Certaines données suggèrent un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire avec le traitement médicamenteux de la BPCO, mais ceci demande confirmation. Le traitement médicamenteux améliore la qualité de vie et réduit le risque d'exacerbations.
 - Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO [voir *Folia de juin 2018*].
 - Les β -mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) sont recommandés dans les formes légères de BPCO lorsque les symptômes l'exigent (à la demande), en monothérapie ou en association.
 - Les β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont recommandés 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, entre autres en fonction du profil d'effets indésirables. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations. Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement, entre autres en fonction du profil d'effets indésirables. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbation.
 - 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 de l'ajout d'un CSI sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire sont plus faibles dans la BPCO que dans l'asthme. Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie.
 - 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.
 - Si une monothérapie est insuffisante pour contrôler les symptômes, ou en cas d'exacerbations, les guidelines conseillent une association LABA + LAMA. Certaines données montrent une



supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA [voir *Folia de mars 2024*]. Les associations CSI + LABA exposent à un risque de pneumonies. La possibilité de donner un CSI et un LAMA n'a pas fait l'objet d'études.

- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations en cas d'éosinophilie, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI); la plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie $> 300/\mu\text{L}$, ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie, mais aussi une augmentation du risque de pneumonie.
- 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 + CSI. 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.
- Chez les patients ayant des taux bas de vitamine D ($< 25\text{nmol/L}$), la prise de vitamine D semble diminuer le risque d'exacerbations modérées à sévères.
- Une oxygénothérapie à domicile est à envisager en cas d'hypoxémie sévère.
- L'usage d'opioïdes à faible dose (*off label*) est proposé chez des patients palliatifs présentant une dyspnée sévère sur base de quelques études, mais les données sont contradictoires. Une augmentation de la mortalité a été observée en cas d'utilisation de doses élevées.
- Traitement des exacerbations de BPCO.
 - En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un β -mimétique à courte durée d'action (SABA) ou un anticholinergique à courte durée d'action (SAMA), ou d'en augmenter les doses. Les SABA agissent plus rapidement que les SAMA.
 - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique sont indiqués à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours) [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 expectorations, valeur de CRP, infiltrat à la radiographie...), de la gravité de l'affection chronique et des caractéristiques du patient [voir aussi 11.5.2.9].

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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que 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*, pour lesquels un risque tératogène doit être mis en balance avec la sévérité de l'asthme (voir 5.4.). Le risque de tératogénicité pour les corticostéroïdes *inhalés* est minime parce qu'il n'y a quasi pas d'absorption systémique.
- Pour les médicaments mis sur le marché depuis peu de temps en particulier, 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 aux caractéristiques des dispositifs d'administration, à leur compatibilité 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. Une démonstration avec un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et des conseils sur la façon de traiter les exacerbations réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30% [voir *Folia de janvier 2020*]. (films d'instruction via www.bvppv-sbip.be/documents-de-travail/inhalation-videos/?lang=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®, K-haler®).
 - L'ajout d'une chambre d'expansion à un aérosol doseur a l'avantage de requérir moins 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 minimaliser la présence d'électricité statique sur leurs parois.
 - Chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez certaines personnes âgées, tout médicament à inhaler 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. L'aérosol est généré par une dispersion, ce qui nécessite une force d'inhalation suffisamment puissante.
 - 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.
- Les gaz propulseurs utilisés dans les solutions ou suspensions pour inhalation contribuent à l'effet de serre. Le plus nocif est le gaz HFA 227ea (équivalent à > 20 kg CO₂/inhalateur), suivi par le gaz HFA 134a (1-20 kg CO₂/inhalateur). Dans notre Répertoire, les aérosols doseurs contenant du gaz HFA sont indiqués par la mention "HFA" au niveau de la spécialité. Les dispositifs qui libèrent l'aérosol de façon mécanique (Respimat®) ainsi que les inhalateurs à poudre ne contiennent pas de gaz propulseur. Le choix du type de dispositif se fait en fonction des caractéristiques du patient. Si c'est approprié pour le patient, un inhalateur à poudre ou un aérosol doseur sans gaz propulseur sont plus écologiques.
- *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 et un nébuliseur validé.
 - 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. Dans ce cas, l'utilisation d'un embout buccal est préférable au masque.



- Les nébuliseurs provoquent un risque de dissémination de pathogènes. Il est important de nettoyer le nébuliseur pour minimiser le risque de contamination par des pathogènes tels que le *Pseudomonas*.

4.1.1. Bêta-mimétiques

L'effet des β -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 par stimulation des récepteurs β . On distingue les β -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les β -mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol).

Positionnement

- Asthme
 - Voir 4.1.
 - Dans l'asthme, les β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI): des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.
 - Pour les patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations, une association CSI + formotérol quand les symptômes le justifient (à la demande) est un traitement étayé.
 - Pour les patients avec un asthme modéré à sévère, une association CSI + formotérol peut être prise à la fois comme traitement d'entretien et comme traitement à la demande (stratégie MART). Cette stratégie semble apporter une légère plus-value pour la prévention des exacerbations.
 - Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi des LABA chez les enfants, surtout de moins de 12 ans, sont plus limitées que chez les adultes. Par conséquent, l'évaluation de la balance bénéfice-risque est plus difficile.
- BPCO: voir 4.1.
- En ce qui concerne l'usage des β -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- Aucun guideline ne propose de 1 choix parmi les différents β -mimétiques.

Indications (synthèse du RCP)

- β -mimétiques à courte durée d'action: traitement à la demande de l'asthme et de la BPCO, et prévention et traitement de l'asthme d'effort ou des symptômes asthmatiques causés par l'exposition à des allergènes.
- Formotérol et salmétérol: aussi prévention de l'asthme d'effort.
- Formotérol, salmétérol et vilantérol: traitement d'entretien de l'asthme (en association avec des CSI) et de la BPCO, suivant un schéma fixe.
- Formotérol (+ CSI, voir rubrique Positionnement): aussi traitement d'appoint dans l'asthme (à la demande).
- Indacatérol et olodatérol: uniquement traitement d'entretien de la BPCO.
- Salbutamol injectable: tocolyse et état de mal asthmatique.

Contre-indications

- Pour les contre-indications du 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); hyperlactatémie transitoire.
- Pour les effets indésirables du salbutamol utilisé comme tocolytique, voir 6.4.2.



- LABA: suspicion d'événements cardio-vasculaires en début de traitement.

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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les β -mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
- L'effet relaxant des β -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 -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.

Interactions

- Diminution de l'effet des β -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.).
- Le vilantérol 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

- Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les β -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.

Administration et posologie

- Les β -mimétiques sont le plus souvent administrés par inhalation (voir 4.1.).
- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

4.1.1.1. Bêta-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

4.1.1.2. Bêta-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

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 par inhibition des récepteurs muscariniques. Ces médicaments ont également des effets anti-sécrétoires plus discrets.

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.*
 - Les SAMA peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des β -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta-agonists* ou SABA), ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β -mimétiques.
 - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI). L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. L'aclidinium et l'uméclidinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- 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 -mimétiques. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.
 - 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 et glycopyrronium en solution à inhaler: aussi comme traitement d'entretien dans l'asthme sévère (en association à un CSI + LABA).

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 aux LAMA reste controversée mais les données récentes sont rassurantes; néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement.
- Rarement: bronchospasme paradoxal.

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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les anticholinergiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec



des propriétés anticholinergiques (voir Intro.6.2.3).

- L'uméclidinium est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Eviter 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)

4.1.2.2. Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)

4.1.3. Bêta-mimétique + anticholinergique

Positionnement

- Voir 4.1.

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).

4.1.4. Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Les corticostéroïdes inhalés agissent surtout par leur effet anti-inflammatoire, et sont particulièrement efficaces sur l'inflammation de type éosinophilique des voies respiratoires observée dans l'asthme.

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.
- BPCO:
 - Voir 4.1.
 - L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints de BPCO avec des exacerbations fréquentes. Selon les recommandations GOLD ils jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique et en cas d'éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{l}$.
 - L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.
- Certains dispositifs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.



- Laryngite sous-glottique aiguë (faux croup): la nébulisation de corticostéroïdes a une place établie dans les formes sévères (en combinaison avec d'autres mesures); pour les formes plus légères, une administration orale de corticostéroïdes est proposée.

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien.
- BPCO: traitement d'entretien de certaines formes sévères de BPCO.

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*]. Chez l'adulte, une augmentation du risque fracturaire est possible.
- Enrouement, pharyngite 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 et d'infections à mycobactéries en cas d'utilisation dans la BPCO.

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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que 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*, pour lesquels un risque tératogène doit être mis en balance avec la sévérité de l'asthme (*voir 5.4.*). Le risque de tératogénicité pour les corticostéroïdes *inhalés* est minime parce qu'il n'y a quasi pas d'absorption systémique.

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 (entre autres l'association de fluticasone et du ritonavir). Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *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 en tenant compte du fait que le rapport bénéfice/risque est surtout favorable aux doses faibles.
- Lorsque la situation est stabilisée, il faut essayer de diminuer la dose.



4.1.4.1. Aérosol ou poudre

4.1.4.2. Nébulisation

4.1.5. Bêta-mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
 - Voir 4.1.
 - Des associations d'un β -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, de diminuer les doses du traitement combiné, ou (uniquement pour le formotérol) de passer à une stratégie "à la demande".
- 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.
- BPCO avec des exacerbations fréquentes. Toutes les spécialités n'ont pas la BPCO comme indication dans le RCP.

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

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- Chez l'enfant, les doses de LABA + CSI nécessaires afin d'obtenir un contrôle suffisant de l'asthme doivent être aussi faibles que possible.

4.1.6. Bêta-mimétique à longue durée d'action + anticholinergique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + LAMA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
 - Voir 4.1.
 - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI). L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. L'aclidinium et l'umécldinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- BPCO:
 - Voir 4.1.



- Une trithérapie LABA + LAMA + 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), surtout en cas d'éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{L}$. La plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie $> 300/\mu\text{L}$, ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie. On observe par contre une augmentation du risque de pneumonie.

Indications (synthèse du RCP)

- Association indacatérol + glycopyrronium + mométasone: traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.
- Autres associations: traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère chez les adultes chez qui une bithérapie CSI + LABA ou LAMA + LABA n'est pas suffisamment efficace.
- Association béclométasone + formotérol + glycopyrronium: aussi traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.

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

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

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, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, et comme traitement complémentaire dans les formes plus sévères. Ils sont moins efficaces que les CSI et exposent à des effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves.
- Dans la rhinoconjonctivite allergique (rhume des foins), le montélukast ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H1 oraux, mais les données pour le montélukast sont beaucoup moins nombreuses. Il pourrait avoir une place chez les patients qui souffrent également d'asthme (voir 12.4.1.). La rhinoconjonctivite allergique n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'ont pas de place dans la BPCO et n'ont pas cette indication dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien, prévention de l'asthme d'effort.

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques avec rarement hyperbilirubinémie et hépatite.
- Rare: troubles neuropsychiatriques tels que rêves anormaux, insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, hallucinations, désorientation, pensées et comportements suicidaires, troubles obsessionnels compulsifs, bégaiement [voir *Folia de décembre 2019*]; 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 1c. dans Intro.6.3.*).



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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données d'utilisation du montélukast pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes.

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 exceptionnellement comme traitement d'entretien de l'asthme sévère, surtout lorsque les corticostéroïdes inhalés en association à des β -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 a une balance bénéfice-risque négative chez l'enfant et la personne âgée en raison de ses effets secondaires possibles et de sa marge thérapeutique-toxique étroite.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de fond de l'asthme et de la BPCO (mais voir rubrique Positionnement).

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 (théophyllinémie > 20 $\mu\text{g/ml}$), aussi effets métaboliques comme hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Un surdosage peut avoir une issue fatale.

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 tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- L'utilisation au premier trimestre est possible, mais un autre traitement est préférable en fin de grossesse et pendant l'allaitement en raison d'un risque d'
 - inhibition des contractions utérines et prolongement du travail, et de
 - toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) lors de l'utilisation en fin de grossesse, pendant le travail ou l'allaitement.

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 -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 particulières pour déterminer la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- Une concentration plasmatique de théophylline entre 10 et 20 µg/ml est traditionnellement considérée comme optimale, mais une concentration plasmatique entre 5 et 15 µg/ml pourrait être aussi efficace avec moins d'effets indésirables.

Posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction de l'effet thérapeutique, des taux plasmatiques et des effets indésirables éventuels (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).

4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants

4.2.1. Antitussifs

Positionnement

- La toux aiguë ou subaiguë 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, puisque la toux est un mécanisme protecteur en cas de production de sécrétions.
- La toux chronique (> 8 semaines chez les adultes et toux quotidienne pendant au moins 4 semaines chez les enfants) peut être causée par l'exposition au tabac, 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 en cas de toux sèche n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La codéine, le dextrométhorphan et la noscapine comme antitussifs ont fait l'objet d'études limitées. Il existe peu ou pas de données concernant les autres antitussifs.
- Antitussifs chez l'enfant [*voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) d'avril 2013 et de 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).
- Le dextrométhorphan a des propriétés semblables à celles des opioïdes, et est aussi, comme la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Un usage abusif du dextrométhorphan a été décrit, en particulier chez les adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes (voir *Folia d'août 2019*).
- 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.
- 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 et l'insuffisance hépatique sévère (RCP).
- 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.
- Sur le site Web "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl" la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose 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.
- Dépendance: rare lors d'un usage normal, mais usage abusif possible, surtout avec la codéine et le dextrométhorphan.
- Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).
- Dextrométhorphan, noscapine: aussi excitation, confusion, ataxie et dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Clopérasatine: 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 (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine) 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.
- La noscapine et le dextrométorphanne peuvent être utilisés brièvement au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Interactions

- Codéine, dihydrocodéine et éthylmorphine, et, dans une moindre mesure, dextrométhorphanne et noscapine: sédation excessive, et dépression respiratoire en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dextrométhorphanne: syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).
- La codéine (prodrogue), le dextrométhorphanne, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine (prodrogue) sont des substrats du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une conversion ralentie de la codéine et de l'éthylmorphine en morphine en cas d'association à un inhibiteur du CYP2D6.
- La noscapine est un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

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.

4.2.2. Mucolytiques et expectorants

Positionnement

- L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte.
- Concernant l'emploi chez l'enfant, voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2013.
- L'utilité des mucolytiques et des expectorants, en prévention des exacerbations de BPCO, n'est pas clairement établie. Un effet très limité a été retrouvé, mais l'interprétation de ces résultats est difficile en raison des nombreuses limites méthodologiques des études publiées.
- 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.
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est plus élevé. Les préparations composées contre la toux et le rhume ont été retirées du marché en 2020. Cette décision de l'AFMPS ne s'applique pas aux préparations composées contre la toux à base de plantes qui restent autorisées sur base de "l'usage traditionnel".
- La dornase alfa diminue la viscosité et l'adhésivité des expectorations en cas de mucoviscidose. Elle n'a pas été étudiée 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 *20.1.1.7.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Affections des voies respiratoires supérieures avec toux productive.
- Acétylcystéine: aussi intoxication aiguë au paracétamol.
- Dornase alfa: mucoviscidose.



Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Guaïfénésine: enfants de moins de 6 ans.
- Erdostéine: également insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

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*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - L'acétylcystéine et la dornase alfa peuvent être utilisées pendant la grossesse.
 - La bromhexine peut être utilisée au cours des 2 et 3 trimestres.
 - Il n'y a pas suffisamment de données concernant les autres mucolytiques.
- Allaitement
 - L'acétylcystéine, la dornase alfa et la bromhexine sont probablement sûres pendant l'allaitement.
 - Il n'y a pas suffisamment de données concernant la carbocistéine.

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

4.2.2.2. Bromhexine

4.2.2.3. Dornase alfa

4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers

4.2.3. Préparations à base de plantes

Ce chapitre concerne les préparations à base de plantes, approuvées sur base de « l'usage traditionnel » [voir *Folia d'avril 2011*].

Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.



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.

4.3.1.2. Caféine

Positionnement

- La caféine est utilisée dans l'apnée chez les prématurés, les céphalées post-ponction durale et l'apnée postopératoire (cette dernière n'est pas mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Cafeine Sterop®: céphalées post-ponction durale.
- Gencebok®: apnée primaire du nouveau-né prématuré.

4.3.2. Surfactants

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie de l'insuffisance respiratoire du nouveau-né (syndrome de détresse respiratoire et maladie des membranes hyalines).

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. La mortalité est probablement diminuée sous pirfénidone.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrose pulmonaire idiopathique.
- Nintédanib: aussi certaines formes de pneumopathies interstitielles diffuses.

Contre-indications

- Nintédanib: **grossesse**, allergie à l'arachide ou au soja (RCP).
- Pirfénidone: antécédent d'angio-œdème sous pirfénidone, traitement concomitant par fluvoxamine (voir rubrique Interactions), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Nintédanib: diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, hémorragies et thrombo-embolies, rarement atteinte hépatique grave, anévrisme et dissection aortique.
- Pirfénidone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité (parfois fatale) et toxicité hématologique.



Grossesse et allaitement

- Le nintédanib est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Pirfénidone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement par manque de données.

Interactions

- 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. Selon le RCP, l'usage concomitant de la fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2) est contre-indiqué.

Précautions particulières

- Nintédanib: contrôle de la tension artérielle et de la fonction hépatique.
- Pirfénidone: contrôle de la fonction hépatique avant et pendant toute la durée du traitement.



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 hypoglycémiant
- les glinides
- les glitazones
- les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)
- les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)
- les associations.

Le glucagon et d'autres mesures utilisées dans la prise en charge de l'hypoglycémie sont repris en 20.1.1.6.

Positionnement

- 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-vasculaire (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.
- Diabète de type 1
 - Dans le diabète de type 1, la production d'insuline est effondrée, et une insulinothérapie intensive s'impose immédiatement, que ce soit par des injections multiples, ou une 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) à long terme (étude DCCT et étude EDIC). La surveillance continue de la glycémie (*continuous glucose monitoring*) est de plus en plus utilisée.
- Diabète de type 2
 - Voir *Folia de mai 2019*.
 - Le diabète de type 2 (plus de 90% des patients diabétiques) associe le plus souvent diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et résistance accrue à l'insuline. Le traitement hypoglycémiant doit être adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l'étape initiale consiste à adapter le style de vie (modification des habitudes alimentaires, perte de poids et activité physique régulière). Une perte de poids, même limitée (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.
 - Un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires.



- L'effet d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est moins clair.
 - Ces complications macrovasculaires 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 de la lipidémie. Les statines peuvent entraîner un déséquilibre du contrôle glycémique, et, rarement, être à la base d'un diabète. Néanmoins, les avantages des statines l'emportent sur ces perturbations, en prévention secondaire mais également en prévention primaire chez les patients dont le risque cardiovasculaire individuel est le plus élevé.
 - Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été montré avec certains antidiabétiques: avec la metformine et, chez des patients avec macroangiopathie existante ou à très haut risque cardio-vasculaire, avec certaines gliflozines et analogues du GLP-1 [voir *Folia de mai 2019* et *Folia de décembre 2019*]. Pour les autres antidiabétiques, il n'y a pas de preuves d'un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.
- Lorsque le contrôle glycémique est insuffisant avec l'adaptation du style de vie, un traitement médicamenteux est instauré. La metformine reste un bon choix dans la plupart des guides de pratique, pour le maintien du contrôle glycémique chez les patients obèses ou non obèses qui ne sont pas à haut risque cardiovasculaire et/ou rénal. La metformine a un effet favorable démontré sur les complications microvasculaires et, chez les patients avec obésité, sur les complications macrovasculaires. Elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.
- Chez des patients à risque cardiovasculaire très élevé, ou présentant une insuffisance cardiaque ou une néphropathie, des gliflozines (ou éventuellement des analogues du GLP1) sont proposés dans plusieurs guides de pratique récents, dès le début de la prise en charge, dans un but de prévention de certaines complications du diabète (voir aussi 5.1.6. et 5.1.8.). Ces options ne sont pas basées sur des études comparatives directes avec la metformine. Les gliflozines et les analogues du GLP1 ne sont actuellement pas remboursés en tant que traitement initial du diabète de type 2 (situation au 1/03/2024).
- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, une gliptine (syn. inhibiteur de la DPP-4), une gliflozine (syn. inhibiteur de la SGLT2), un analogue du GLP-1 ou éventuellement la pioglitazone sont des alternatives. Certaines molécules citées ici font l'objet de critères de remboursement précis (situation au 1/03/2024).
- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer deux antidiabétiques. 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), des effets indésirables (surtout prise de poids et risque hypoglycémique) et des contre-indications propres à chaque antidiabétique, mais aussi du coût et des critères de remboursement (voir aussi 5.1.3., 5.1.5., 5.1.6., 5.1.7. et 5.1.8.).
- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, un troisième antidiabétique est ajouté.
- Chez certains patients diabétiques de type 2, lorsque le traitement oral s'avère insuffisant ou contre-indiqué, un traitement par injections, soit d'insuline, soit d'un analogue du GLP-1, devra être instauré. La metformine doit être maintenue le plus longtemps possible dans le traitement. Les analogues du GLP-1, contrairement à l'insuline, entraînent une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie. Dans le diabète, les analogues du GLP-1 sont actuellement remboursés uniquement en présence d'une obésité (BMI \geq 30; situation au 1/03/2024).
- Les données comparatives directes évaluant ces différentes options et étapes de traitement sur des critères cliniquement pertinents ne permettent pas de déterminer une association à privilégier après la metformine en monothérapie (voir *Folia de février 2023*).
- Un taux d'HbA1c d'environ 7% (53 mmol/mol) est généralement recommandé comme valeur cible.



Cette cible glycémique est adaptée aux caractéristiques du patient. 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 de 7,5 à 8%, c.-à-d. 58 à 64 mmol/mol). Chez les patients jeunes et ceux chez qui le diabète a récemment été diagnostiqué et ne présentant pas de comorbidité, le contrôle glycémique sera strict (HbA1c < 6,5%), étant donné le bénéfice sur la survenue de complications microvasculaires, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie.

- Chez certains patients diabétiques de type 2 avec un BMI > 35 kg/m², une chirurgie bariatrique peut être envisagée. Une intervention de ce type peut entraîner 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.
- Insuffisance rénale chronique:
 - la finirénone a montré un bénéfice dans l'insuffisance rénale chronique avec albuminurie associée au diabète de type 2 (voir *Folia de février 2023* et 1.4.2.).
 - la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un bénéfice dans la maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète (voir *Folia de décembre 2022*, *Folia de septembre 2023* et 5.1.8.).
- Insuffisance cardiaque chronique: la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un bénéfice en traitement adjuvant dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques (et non diabétiques également) voir 5.1.8. et 1.3..
- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, voir *Folia d'avril 2016*. Les risques d'hypoglycémie (en particulier avec l'insuline et les sulfamidés hypoglycémisants) et de déshydratation (avec les gliflozines) sont les principales préoccupations.
- En dehors du diabète de type 1 et de type 2, d'autres formes de diabète sont décrites, qui demandent une approche spécialisée: diabète gestationnel et, plus rarement, MODY (maturity-onset diabetes of the young) ou diabètes secondaires.

Grossesse et allaitement

- En ce qui concerne la grossesse et le diabète, voir *Folia de décembre 2020*.
- 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 d'excellent contrôle glycémique (HbA1c < 6,5%).
 - **Les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception, étant donné que les autres antidiabétiques sont déconseillés**, bien que, pour la metformine 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 généralement 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 un médicament. L'insuline reste le médicament le mieux évalué pendant la grossesse. Certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention. Néanmoins, l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés in utero justifie encore la prudence [voir *Folia de décembre 2020*].
- La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour le glibenclamide il existe quelques données rassurantes; pour les autres antidiabétiques, on ne dispose pas de données concernant



l'allaitement.

Interactions

- En cas d'association de plusieurs antidiabétiques: risque augmenté d'hypoglycémie.
- En cas d'association aux β -bloquants : risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie.
- En cas d'association à des corticostéroïdes: tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes.
- En cas d'association à un traitement antiviral dans l'hépatite C (*voir 11.4.5*): tenir compte d'un risque d'hypoglycémie.

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 cinétique.

Positionnement

- *Voir 5.1.*
- Dans le diabète de type 1, les analogues insuliniques n'apportent pas de bénéfice cliniquement pertinent sur le contrôle glycémique mais provoqueraient moins d'hypoglycémies que les insulines humaines. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les analogues insuliniques entraînent un pronostic à long terme plus favorable.
- Dans le diabète de type 2, les analogues insuliniques à longue durée d'action pourraient présenter un avantage pratique sur les insulines humaines, mais pour un coût beaucoup plus élevé (*voir Folia de juillet 2019*).
- Le choix de la préparation, la dose et la fréquence des injections sont 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 (horaire des repas, charge glucidique), l'activité physique, la prise de certains médicaments, la présence d'autres affections, une grossesse ou, parfois, la dépendance d'un tiers pour les injections (si le patient ne fait pas d'auto-injections).
- 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 la présence ou non de lipodystrophie.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques, de façon temporaire (déséquilibre aigu du diabète en cas de chirurgie, traumatisme, infection grave, ...) ou permanente.
- Diabète existant avant la grossesse et diabète gestationnel.
- Toute autre forme de diabète où la sécrétion d'insuline diminue.

Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids parfois importante.
- Lipodystrophie 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 de l'hypoglycémie 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.
- Possibilité d'un risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.

Précautions particulières

- Les hypoglycémies doivent être évitées dans la mesure du possible, entre autres par une information appropriée du patient, par des (auto-)contrôles des valeurs de glucose et par une adaptation de la dose d'insuline en fonction des repas, de l'activité physique et du degré d'autonomie du patient.
- En cas d'insuffisance rénale, la clairance de l'insuline est perturbée, ce qui contribue à augmenter le risque d'hypoglycémie. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'insuline pour éviter l'hypoglycémie.
- Les suspensions d'apparence trouble (insulines isophanes) 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 [voir Folia de juillet 2019]. Le non-respect de cette étape d'homogénéisation pourrait être source d'hypoglycémies.
- Une technique d'injection correcte et la rotation des sites d'injection sont importants. La lipodystrophie entraîne moins de douleur à l'injection mais également une mauvaise absorption de l'insuline, résultant en un moins bon contrôle glycémique.

5.1.1.1. Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide

Ces analogues insuliniques se caractérisent par un effet 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 de préférence un quart d'heure avant le repas, ou parfois juste avant, pendant ou en fin de repas (voir RCP). Lorsque la prise de nourriture est imprévisible ou en cas de gastroparésie, 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.

5.1.1.2. Insulines à durée d'action rapide

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante. Elles se présentent sous forme de solutions limpides d'insuline cristalline.

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 sont administrées de 30 minutes jusqu'à quelques minutes avant le repas (voir RCP).



- 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.

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.

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, celle de l'insuline glargine par la formation de micro-précipités sous-cutanés, et celle de l'insuline dégludec par la formation de multi-hexamères dans le tissu sous-cutané et par liaison à l'albumine.

Administration et posologie

- Ces préparations ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.
- Pour l'insuline détémir, la durée d'action varie en fonction de la dose. Elle est injectée 1 à 2 fois par jour selon les circonstances.
- Pour l'insuline glargine, la durée d'action est plus longue, si bien qu'une seule injection par jour est recommandée.
- L'insuline dégludec a la durée d'action la plus longue (> 42 heures). Elle s'administre 1 fois par jour.
- Ces analogues insuliniques donnent un peu moins d'hypoglycémies dans le diabète de type 2, en comparaison aux insulines à durée d'action intermédiaire (*voir Folia de mars 2022*).

5.1.1.5. Associations

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.
 - Associations d'insulines humaines: à injecter 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.
 - Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide: à injecter peu de temps avant le repas (jusqu'à 15 minutes). L'effet hypoglycémiant débute environ 15 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.

5.1.1.5.1. Associations d'insulines humaines

Ces mélanges contiennent une insuline humaine à durée d'action rapide et une insuline fixée à la protamine.



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.

5.1.2. Metformine

La metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et diminue la néoglucogenèse hépatique. Elle ne stimule pas la sécrétion insulinique endogène.

Positionnement

- Voir 5.1.
- La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, un bon choix pour le traitement du diabète de type 2, en raison de sa bonne efficacité sur le contrôle glycémique et un effet bénéfique sur les complications micro- et macrovasculaires.
- 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 aussi utilisée dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, avec des résultats contradictoires sur la fertilité, et est aussi proposée dans l'insulinorésistance sans diabète; ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (voir la rubrique "Précautions particulières").
- Anesthésie générale et examen radiologique avec injection de produits de contraste iodé: délais à respecter (voir la rubrique "Précautions particulières").
- Insuffisance rénale sévère (eGFR<30ml/min), insuffisance hépatique (RCP).

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 B avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie mais pas au-delà du premier trimestre de la grossesse.

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.**
- Le plus grand risque d'acidose lactique survient chez les patients précaires (personnes âgées ou patients présentant une décompensation cardiaque ou une BPCO), en cas de diminution soudaine de la fonction rénale due à la déshydratation, en particulier si en association avec des AINS et/ou des IECA ou des sartans. Cela peut être prévenu en réduisant la dose ou en arrêtant temporairement la metformine en cas de déshydratation. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être informés d'arrêter immédiatement la metformine en cas de vomissements et de diarrhée.
- Autres situations augmentant le risque d'acidose lactique avec la metformine: doses élevées, insuffisance hépatique, consommation excessive d'alcool [voir *Folia de décembre 2008 et Folia de février 2009*].
- Il est recommandé de contrôler régulièrement (1 fois tous les 2 à 3 ans) 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.

5.1.3. Sulfamidés hypoglycémiant

Les sulfamidés hypoglycémiant diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion insulinaire endogène. Ils sont subdivisés en produits à plus longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération modifiée, glimépiride) et en produits à plus courte durée d'action (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. Les préparations à courte durée d'action donnent 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

- Acidocétose.
- Allergie aux sulfamidés.
- Combinaison avec des glinides.
- Glibenclamide, gliclazide et glimépiride: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout avec les produits à longue durée d'action et chez les personnes âgées (glibenclamide en particulier).
- Prise de poids modérée, 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.
- En raison du manque de données, l'usage des sulfamidés hypoglycémiant est déconseillé durant la grossesse et l'allaitement, à l'exception du glibenclamide, parfois proposé lorsque l'insuline et/ou la metformine ne sont pas souhaitables [voir Folia de décembre 2020].

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA, aux insulines et autres médicaments antidiabétiques, ainsi qu'en association 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 1c. 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.
- Glibenclamide: risque d'anémie hémolytique en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (voir Intro.6.2.11.).

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'insulinosécrétion et de limiter l'hyperglycémie postprandiale; les préparations à longue durée d'action peuvent être prises juste avant ou pendant le repas, habituellement le petit-déjeuner.

5.1.4. Glinides

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémiant 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 hypoglycémiant et sa durée d'action est plus courte.
- 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

- Acidocétose.
- Combinaison aux sulfamidés hypoglycémiant.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).



Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité cutanées.
- Rarement: élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.
- Le répaglinide est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

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 et de l'absence d'effet bénéfique sur les complications du diabète de type 2.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents, hématurie macroscopique non explorée.
- Insuffisance hépatique (RCP).

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.
- Rarement: troubles de la fonction hépatique.
- Risque accru de fractures.
- Oedème maculaire.
- Risque légèrement accru de cancer vésical.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

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 n'est pas favorable.
- Chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, 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.

5.1.6. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)

Le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide (qui n'est plus disponible depuis septembre 2023) et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrétine *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 analogues du GLP-1 sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments hypoglycémisants. Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.
- Certains analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide injectable) ont un effet favorable sur le critère combiné mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortel et AVC non mortel chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires et dans une moindre mesure chez des patients sans antécédents cardiovasculaires [*voir Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019*].
- Certaines directives positionnent les analogues du GLP-1 comme une solution de première intention lorsque l'on envisage un traitement injectable dans le diabète de type 2 [*voir Folia de mai 2019*].
- Certains analogues du GLP-1 à usage sous-cutané sont administrés une seule fois par semaine au lieu de chaque jour.
- Le sémaglutide est aussi disponible sous forme orale [*voir Folia de juin 2021*].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, les analogues du GLP-1 font partie des options thérapeutiques pour les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).
- Le liraglutide et le sémaglutide sont aussi utilisés (à une dose plus élevée) dans le contrôle du poids chez l'adulte obèse [*voir 20.2.*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 en association à d'autres antidiabétiques. Le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide peuvent également être utilisés en monothérapie lorsque la metformine n'est pas tolérée ou contre-indiquée.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.
- Liraglutide (sous un autre nom commercial): aussi contrôle du poids chez l'adulte obèse (en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique (*voir 20.2.*)).

Contre-indications

- Acidocétose.



Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie (rarement sévère).
- Troubles gastro-intestinaux fréquents, risque légèrement accru de pancréatite et d'obstruction intestinale; lithiase biliaire, cholécystites.
- Sémaglutide: augmentation possible du risque de rétinopathie diabétique, en lien avec une diminution rapide de la glycémie (formes orale et injectable).

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Sémaglutide par voie orale: contient un excipient (salcaprozate de sodium) susceptible d'augmenter l'absorption d'autres médicaments, dont la lévothyroxine. Il est conseillé d'administrer le sémaglutide oral séparément des autres médicaments.

Précautions particulières

- Intervention chirurgicale programmée: vu l'effet de ralentissement de la vidange gastrique et du risque potentiel d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie, il est recommandé de suspendre l'administration le jour même pour les formes quotidiennes. Pour les formes hebdomadaires, les avis divergent quant à l'intérêt de stopper le jour même et jusqu'à une semaine avant. La reprise du traitement est conditionnée par une reprise correcte de l'alimentation.
- Chez certains patients diabétiques de type 2 particulièrement insulino-requérants, l'ajout d'un analogue du GLP1 permet de réduire progressivement l'insuline. Cela nécessite un bon suivi étant donné qu'une diminution trop rapide de la dose d'insuline est associée à un risque accru d'acidocétose dans le diabète de type 2.
- En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère (telle que pancréatites), il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.

Administration et posologie

- Les analogues du GLP-1 injectables 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. Une dose initiale réduite est préconisée avec le sémaglutide et le liraglutide.
- Sémaglutide par voie orale: 7 mg à max 14 mg par jour, en un seul comprimé (il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés à 7 mg pour obtenir une dose de 14 mg, pour ne pas doubler la dose de l'excipient). Doit être pris à jeun, sans autre médicament, 30 min avant le repas, avec maximum 120 ml d'eau.

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 stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β et en influençant la sécrétion du



glucagon par les cellules α du pancréas.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel. Les seules données disponibles à propos de leur effet sur des complications du diabète sont issues d'études d'innocuité cardio-vasculaire qui n'ont pas montré d'augmentation ni de diminution du risque cardio-vasculaire [voir Folia de décembre 2020].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, les gliptines font partie des options thérapeutiques pour 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.

Contre-indications

- Acidocétose.

Effets indésirables

- Hypoglycémie en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou l'insuline.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, douleurs articulaires [voir Folia de novembre 2015].
- Rare: pancréatite, obstruction intestinale, problèmes biliaires.
- Possible augmentation du risque d'insuffisance cardiaque [voir Folia de juillet 2020].
- Alogliptine et vildagliptine: aussi, rarement, troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- La vildagliptine (et probablement les autres gliptines également) augmente le risque d'angio-œdème en cas d'usage concomitant avec des IECA.
- La linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque et antécédent de pancréatite.
- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

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 glucosurie. Le mécanisme qui explique leur effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque et rénale est encore insuffisamment connu.



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 de type 2 avec une macroangiopathie existante ou à haut risque cardiovasculaire, on a montré:
 - des résultats encourageants sur certaines complications cardio-vasculaires (ischémiques) du diabète avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine; le bénéfice en valeur absolue est limité [voir *Folia de février 2017, Folia d'avril 2017, et Folia de mai 2019*].
 - une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (voir *Folia de février 2021*).
 - un effet néproprotecteur en cas de néphropathie diabétique avec macroalbuminurie [voir *Folia d'octobre 2019 et Folia de février 2021*].
- Des études montrent également un effet bénéfique de la dapagliflozine et l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique avec macroalbuminurie, indépendamment de la présence d'un diabète. Ces indications sont incluses dans le RCP et un remboursement est prévu pour certaines d'entre elles, sous certaines conditions (situation au 1/03/2024) [voir 1.3., *Folia de février 2021 et Folia de mai 2022*].

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.
- Dapagliflozine et empagliflozine: aussi insuffisance cardiaque chronique symptomatique et maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète.

Contre-indications

- Antécédent d'acidocétose sous gliflozine sans autre événement déclenchant identifié.
- Diabète de type 1

Effets indésirables

- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Très fréquent: candidose génitale chez la femme, symptômes d'hypovolémie chez les personnes âgées ≥ 75 ans.
- Fréquent: infections urinaires, candidoses génitales chez l'homme, polyurie avec conséquences (soif, constipation, vertiges).
- Plus rarement, hypotension et syncope.
- Parfois: Insuffisance rénale aiguë, transitoire.
- Risque d'acidocétose diabétique « de présentation atypique » (sans hyperglycémie majeure) nécessitant une hospitalisation urgente; les patients doivent être informés des symptômes d'alerte comme nausées ou vomissements, douleurs épigastriques, soif excessive, respiration rapide et profonde, confusion, somnolence.
- Fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier (rare) [voir *Folia de septembre 2019*].
- Canagliflozine: risque accru de fractures, surtout chez les patients âgés, pourrait être lié à une diminution de la densité minérale osseuse [voir *Folia de juillet 2020*].
- Canagliflozine: risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs [voir *Folia d'août 2017*].
- Dapagliflozine et empagliflozine: possibilité d'un risque accru de certains cancers (plan de gestion des risques EMA, études en cours).

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.



- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline.
- Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Lempagliflozine et la canagliflozine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- L'efficacité hypoglycémiante des gliflozines diminue lorsque la clairance rénale de créatinine est inférieure à 60 ml/min.
- Il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite.
- En raison d'un risque décrit d'amputations des membres inférieurs avec certaines gliflozines (voir Folia d'août 2017), un contrôle régulier des pieds est conseillé.
- Prudence chez les patients qui présentent un risque d'hypovolémie tels que les patients sous diurétiques ou les personnes âgées. Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de la gliflozine pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- Il est conseillé d'interrompre temporairement les gliflozines en cas d'intervention chirurgicale majeure (entre 1 et 4 jours avant, selon les sources) ou d'hospitalisation pour une maladie grave, jusqu'à ce que le patient se stabilise, en raison du risque de déshydratation, de troubles électrolytiques et d'acidocétose diabétique.
- Risque d'acidocétose diabétique de présentation atypique : le screening des facteurs de risques (situations aiguës avec risque de déshydratation ou de jeûne prolongé, situations de réduction de dose d'insuline, ...) et un monitoring sont conseillés.

5.1.9. 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.

L'association canagliflozine + metformine n'est plus disponible depuis juin 2021.

L'association insuline glargine + lixisénatide n'est plus disponible depuis août 2021.

L'association saxagliptine + metformine n'est plus disponible depuis juillet 2022.

Les associations ertugliflozine + sitagliptine et ertugliflozine + metformine ne sont plus disponibles depuis novembre 2022.

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

- Voir 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (gliptines), 5.1.8. (gliflozines), 5.1.1. et 5.1.6..

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) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou T).

La demi-vie de la T 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 est une indication bien documentée des hormones thyroïdiennes. Celles-ci sont également utilisées dans certains cas de goitre. Leur utilisation dans le traitement des nodules bénins est abandonnée.
- 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 de thyrotoxicose.
- L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré [voir *Folia de mars 2019*]. Elle se discute en cas de taux de TSH > 10 mU/L [voir *Folia de mars 2019*] ou en cas d'infertilité et de désir de grossesse. Chez les personnes âgées, la balance bénéfice-risque du traitement est défavorable jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L (voir *Folia de juin 2022*). Il existe des recommandations spécifiques de traitement chez la femme enceinte.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien.
- Traitement prophylactique après chirurgie de la glande thyroïde.
- Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie.

Contre-indications

- Thyrotoxicose non traitée.

Effets indésirables

- Fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique et fractures, ainsi que des plaintes telles que : agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations, surtout en cas d'utilisation de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose.

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.
- **Pendant la grossesse, en cas de traitement supprimeur d'une hyperthyroïdie, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec l'antithyroïdien, afin de limiter la dose d'antithyroïdien au strict nécessaire.**

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine en cas de prise simultanée de fer, de magnésium, de calcium, d'antiacides; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué; pour les produits laitiers et les produits à base de soja, un intervalle de 60 minutes entre les prises est indiqué.
- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP.
- La lévothyroxine renforce l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.
- Lamiodarone et la dexaméthasone bloquent partiellement la conversion de T en T₃.



- Les estrogènes par voie orale, les inducteurs enzymatiques (tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine) et certains inhibiteurs de la protéase virale peuvent diminuer la concentration de thyroxine libre. Il peut donc être nécessaire de surveiller la TSH et, le cas échéant, d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux, inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs de la protéase virale.

Précautions particulières

- **La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite (voir Intro.6.2).**
- 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.
- L'initiation d'un traitement de lévothyroxine chez des patients diabétiques, peut nécessiter une augmentation des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.

Posologie

- La dose d'entretien habituelle de lévothyroxine 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 T libre.
- Chez les patients au-delà de 50 ans avec des antécédents cardiovasculaires et chez les personnes âgées, débiter le traitement par de faibles doses de lévothyroxine (12,5 à 25 µg par jour); n'augmenter les doses que progressivement, surtout chez les personnes âgées.
- Dosage de la TSH, 6 semaines après chaque changement de dose, puis annuellement quand le traitement est stabilisé.
- Une seule prise journalière de lévothyroxine suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner (60 minutes si le petit déjeuner contient des produits laitiers ou à base de soja), sans autre médicament (voir Folia de décembre 2023).

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.

5.2.3. Antithyroïdiens

Positionnement

- Les thioamides (syn. thiourées) représentent le traitement médicamenteux de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow. Le thiamazol est la molécule la mieux documentée, elle constitue un bon choix, sauf lors du premier trimestre de la grossesse.
- Les antithyroïdiens ne sont pas indiqués en cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique, sauf en préparation d'une (hémi)thyroïdectomie ou d'un traitement à l'iode-131. Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.
- Un β -bloquant, tel le propranolol, peut être indiqué pour atténuer les symptômes dans la thyrotoxicose ou la crise thyrotoxique et éviter les problèmes cardiaques (voir 1.5); le propranolol inhibe en outre la conversion de T en T₃.



- Les antithyroïdiens sont aussi parfois utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients à risque de mauvaise tolérance des effets de l'iode, en particulier, les patients âgés (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.
- Préparation à la strumectomie ou à un traitement par l'iode radioactif.

Contre-indications

- Thiamazol: insuffisance hépatique (RCP).
- Thiamazol: antécédent de pancréatite.

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: hépatite grave et vasculite (risque plus élevé avec le propylthiouracile), arthrite.

Grossesse et allaitement

- La thyrotoxicose 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 accru de tératogénicité a été décrit; ce risque est 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. L'antithyroïdien sera administré à la dose la plus faible possible (RCP).**

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 (selon le RCP) et en cas d'infection.
- Souvent des hormones thyroïdiennes sont associées pour traiter une hypothyroïdie iatrogène ou une hypertrophie de la thyroïde suite à l'emploi d'antithyroïdiens.
- Il est important de contrôler l'hématologie et la fonction hépatique avant de débuter le traitement.

Posologie

- La posologie ci-dessous est celle du début du traitement. La thyrotoxicose 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 au minimum 12 à 18 mois, jusqu'à la



stabilisation clinique et biologique.

5.2.4. Iode

Positionnement

- L'iode est parfois utilisé lors d'une crise thyrotoxique ou en préparation à une intervention chirurgicale.
- L'iode radioactif à faible activité (de l'ordre des microcuries) est utilisé à des fins diagnostiques. Il est utilisé à une activité élevée (de l'ordre des millicuries) dans le traitement de certaines formes de thyrotoxicose 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].

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
- 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 13.5.3.

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 13.5.).

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.
- La balance entre les bénéfices attendus et les risques potentiels du traitement (risque de thromboembolies, risque cardiovasculaire - controversé, ...) doit être évaluée au cas par cas. Il n'y a pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un faible taux de testostérone en l'absence de symptômes hypogonadiques. Il n'y a plus de forme orale de testostérone sur le marché en Belgique et la biodisponibilité de la voie cutanée est aléatoire.
- Les androgènes sont aussi utilisés dans la dysphorie de genre avec désir de masculinisation (indication non reprise dans le RCP).

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 (voir rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Carcinome de la prostate.
- Tumeurs hépatiques ou antécédents (RCP).

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, dyslipidémie, troubles hépatiques (rarement avec ictère cholestatique).
- Érythrocytose augmentant la viscosité sanguine, ce qui comporte un risque de complications thromboemboliques principalement veineuses, mais possiblement artérielles également, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, 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.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**



Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La testostérone est un substrat de CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

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 s'impose.
- Un contrôle du PSA est conseillé chez les patients (entre 40 et 70 ans) à risque élevé de cancer prostatique.
- Avec les formes cutanées: risque de contamination androgénique en cas de contact cutané avec une tierce personne [*voir Folia de juin 2011*].

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 (depuis octobre 2022, il n'y a plus de forme orale d'androgènes ou stéroïdes anabolisants disponible sur le marché belge). Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

5.3.5. Antiandrogènes

L'apalutamide, 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, l'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont exclusivement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et sont discutés avec les médicaments antitumoraux (*voir 13.5.4.*).

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 a une balance bénéfice-risque négative, sauf en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement.
 - Parfois, dans le traitement supprimeur chez des personnes transgenres (usage off-label).
- Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un analogue de la gonadoréline) en cas de carcinome prostatique avancé (*voir 13.5.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Cyprotérone
 - Homme: hypersexualité, carcinome prostatique.
 - Femme: hyperandrogénisme. Association à l'éthinylestradiol : acné modérée à sévère (mais voir "Positionnement").



Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique).
- Méningiome ou antécédents.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression.
- Insuffisance hépatique, tumeurs du foie (RCP).

Effets indésirables

- Anomalies du sperme, hyperprolactinémie, 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, troubles cognitifs (signal).
- Méningiome en cas d'utilisation prolongée ou de doses élevées (*voir Folia de novembre 2022*), 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-vasculaire (taux lipidiques, glycémie).

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 hormonodépendant 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 récurrence.
 - 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.
- Buséréline: aussi tumeurs hormonodépendantes.

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, troubles de la libido, atrophie vaginale) ou en androgènes (bouffées de chaleur, troubles de l'érection).
- En cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie, troubles cognitifs (signal).

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-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et la densité minérale osseuse.

5.3.7. Antagonistes de la gonadoréline

Les antagonistes de la gonadoréline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans stimulation initiale.

Le rélugolix est aussi proposé en association dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins et à l'endométriose. Il est discuté en 6.9..

Indications (synthèse du RCP)

- Dégarélix et rélugolix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
- Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Cétrorélix: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Ganirélix: insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de la libido.
- Dégarélix (utilisation chronique): diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie et problèmes cardio-vasculaires, troubles cognitifs (signal).
- Rélugolix (utilisation chronique): douleurs musculo-squelettiques, anémie, gynécomastie, insomnie, dépression, vertiges, céphalées, hypertension, hyperhidrose, rash, augmentation de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol, troubles cognitifs (signal).



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-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et (pour dégarélix) la densité minérale osseuse.

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. *Ophthalmologie* et les préparations à usage ORL dans le chapitre 17. *Oto-Rhino-Laryngologie*.

Positionnement

- Dans ce Répertoire, le terme "corticostéroïdes" est systématiquement utilisé, même si l'effet est surtout glucocorticoïde.
- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'un aspect de la prise en charge.
- L'usage systémique prolongé des corticostéroïdes expose à des effets indésirables (fractures, fonte musculaire, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome à angle ouvert, cataracte, troubles psychiques, susceptibilité aux infections,...) d'autant plus fréquents que la dose, la durée d'action et la durée du traitement sont élevés. La situation clinique du patient a également une influence.
- L'utilisation de préparations locales ou inhalées permet de limiter le risque des effets indésirables possibles avec l'utilisation systémique (voir chapitres 4.1.4. et 15.2.).
- En cas de nécessité d'une corticothérapie orale prolongée, viser la dose et la durée minimale efficace est (basé sur un consensus d'experts, pas d'études disponibles) la mesure principale utile pour réduire le risque d'effets indésirables (voir *Folia de février 2024*).
- Tous les corticostéroïdes exercent de manière plus ou moins prononcée des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'activité minéralocorticoïde de l'hydrocortisone est la plus prononcée; celle de la prednisolone et de la prednisonne est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre.
- En cas d'insuffisance surrénale primaire, un effet minéralocorticoïde suffisant est nécessaire. C'est la raison pour laquelle on associe souvent un minéralocorticoïde (fludrocortisone, prescription magistrale, voir FTM) à l'hydrocortisone pour le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.
- Les corticoïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires (voir *Folia de juillet 2016*) et dans la prise en charge aigue du choc anaphylactique (voir *Intro.7.3.*).
- La dexaméthasone à usage oral n'est plus disponible comme spécialité en Belgique, mais elle peut être prescrite en magistrale. Elle est indiquée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte. Elle est également indiquée chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène, chez qui elle a montré une réduction des décès.
- Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés) en raison d'un effet potentiellement néfaste [voir *Folia novembre 2020 et Folia de décembre 2020*].



Indications (synthèse du RCP)

- Affections auto-immunes ou inflammatoires en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, néphrologie.
- Asthme bronchique sévère, faux croup.
- Réactions allergiques aiguës: maladie sérique, œdème angioneurotique.
- Traitement adjuvant en oncologie.
- Immunosuppression après transplantation.
- Traitement adjuvant en cas d'infections pouvant être fatales et de septicémie.
- Hydrocortisone: substitution en cas d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

Contre-indications

- Ne pas instaurer en cas d'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 et chez les patients en insuffisance surrénale.

Effets indésirables

- 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"*].
- Cataracte, glaucome à angle ouvert.
- Insuffisance surrénale secondaire (*voir la rubrique "précautions particulières"*).
- 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: contamination bactérienne; il existe des données controversées concernant la possibilité de lésions du cartilage.
- Injection épidurale: troubles visuels, paralysie et AVC (rare).

Grossesse et allaitement

- Si l'indication le justifie, les corticostéroïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. La predniso(lo)ne et l'hydrocortisone sont à privilégier pendant la grossesse, le fœtus y étant peu exposé.
- Un léger risque de fente palatine ne peut être exclu, bien que la plupart des études ne montrent pas de risque accru.
- **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 à haute dose.
- Risque accru de saignements en cas d'association aux héparines de bas poids moléculaire.
- Corticostéroïdes par voie orale : risque accru de saignements gastro-intestinaux en cas d'association aux anticoagulants oraux directs.
- 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 bécloéthasone) 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*]. La dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisone sont de plus des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir aussi Folia de février 2024*
- 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 d'obésité, de diabète, d'ostéoporose, d'une hypertension sévère, d'insuffisance cardiaque, d'ulcère peptique, d'antécédents psychiatriques et chez les patients présentant des risques infectieux. Il en va de même pour les patients qui prennent concomitamment une héparine de bas poids moléculaire ou un anticoagulant oral direct.
- Une surveillance de l'INR est à prévoir lors de l'instauration et l'arrêt d'un traitement corticostéroïde, chez les patients qui prennent un antagoniste de la vitamine K.
- Après un traitement corticostéroïde prolongé (≥ 5 mg prednisolone ou équivalent/j pendant plus de 4 semaines), à doses élevées (≥ 40 mg prednisolone ou équivalent/j pendant plus de 1 semaine) ou répétées (≥ 3 cures/an), une insuffisance surrénale secondaire peut se manifester, à l'arrêt du traitement si celui-ci est trop brusque, 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. L'éducation du patient à ce risque est utile et importante. Une réduction progressive de la dose ainsi qu'une reprise (ou une augmentation) temporaire de la dose de corticostéroïdes en cas de stress ou d'intervention chirurgicale sont nécessaires.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, la vaccination saisonnière contre l'influenza, le pneumocoque et le COVID-19 est préconisée. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes. En prévision d'un traitement systémique prolongé, il peut être utile de s'assurer que le patient est immunisé contre la varicelle et de proposer, le cas échéant, une vaccination.
- 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 et en fonction de la sévérité de la maladie. 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, parfois jusqu'à 40 à 60 mg de prednisolone par jour. On essaiera de diminuer le plus vite possible la dose pour aboutir à la dose d'entretien la plus faible possible.
- L'effet anti-inflammatoire est déjà obtenu avec des doses faibles de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisolone (ou 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-hypophyso-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 ont en général une voie d'administration déterminée, p.ex. intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire. Il est indispensable de respecter scrupuleusement la voie d'administration indiquée.
- Certaines préparations injectables sont des préparations dépôt (mentionné au niveau de la spécialité comme "libération prolongée"); la posologie de ces préparations n'est pas établie, et les risques d'effets secondaires sont plus nombreux. Elles sont souvent utilisées pour traiter des inflammations locales *in situ* (intra-articulaires, tissus mous). Le rapport bénéfice/risque de leur usage dans des indications plus systémiques comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil est défavorable.

5.4.1. Béclométasone

La béclométasone 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*).

5.4.2. Bétaméthasone

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

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.



5.4.6. Méthylprednisolone

5.4.7. Prednisone et prednisolone

La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; la prednisolone convient dès lors 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 (pas de formulation FTM).

5.4.8. Triamcinolone

5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

Les gonadotrophines et l'oxytocine sont discutées dans le chapitre 6. *Gynéco-obstétrique*.

5.5.1. Tétracosactide

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.*).

5.5.2. Analogues de la vasopressine

L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) elle-même est disponible sous forme d'arginine-vasopressine (argipressine) et est utilisée dans le traitement de l'hypotension aiguë réfractaire aux catécholamines (*voir 1.9.1.*). La desmopressine et la terlipressine, deux polypeptides de synthèse, analogues de la vasopressine, sont disponibles en spécialités.

Positionnement

- La desmopressine est le traitement de base du déficit en hormone antidiurétique d'origine centrale et a une place limitée dans certains troubles de la coagulation.
- La desmopressine a pour indication dans le RCP l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 5 ans. La place des médicaments dans l'énurésie nocturne est limitée. La desmopressine peut être envisagée 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.
- La plus grande prudence s'impose également lors de l'utilisation de la desmopressine dans la nycturie chez l'adulte. C'est encore plus particulièrement le cas chez les personnes âgées, 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 à partir de 5 ans après exclusion de toute atteinte organique (*voir rubrique "Positionnement"*).
 - 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

- Desmopressine: insuffisance cardiaque, traitement concomitant avec des diurétiques, insuffisance rénale (RCP). La voie nasale est contre-indiquée dans l'énurésie nocturne en raison du risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie par rapport à la voie orale [voir *Folia de juillet 2009*].
- Terlipressine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Hémodilution et hyponatrémie (avec convulsions), surtout en cas de doses élevées et en cas d'administration par voie nasale.
- 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

- Grossesse :
 - Desmopressine : il n'existe aucune preuve d'un risque accru d'anomalies congénitales. Des contractions utérines ont été rapportées avec l'utilisation intraveineuse de la desmopressine.
- Allaitement :
 - La desmopressine passe dans le lait maternel en très petites quantités. Aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été signalé.

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.

5.5.3. Hormones de croissance (somatotropine et analogue)

Ce chapitre concerne la somatotropine et le somatogon, un analogue de la somatotropine à longue durée d'action.

Positionnement

- En dehors d'un déficit marqué et documenté, la place du traitement par l'hormone de croissance chez l'adulte est controversée.

Indications (synthèse du RCP)

- Somatotropine
 - 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.
- Somatogon: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance chez l'enfant.



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 (tel que syndrome des apnées du sommeil).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Oedème, douleurs musculaires et articulaires, céphalées, syndrome du canal carpien (chez l'adulte).
- Résistance à l'insuline et hyperglycémie.
- Suspicion d'une augmentation du risque de cancer chez des adolescents et jeunes adultes nécessitant de la somatropine pour une insuffisance hypophysaire suite au traitement d'un cancer pédiatrique.
- Rarement: hypertension intracrânienne bénigne.

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. Il n'existe plus de spécialité à base de somatoréline depuis juillet 2023.

5.5.5. Somatostatine et analogues

La somatostatine est un polypeptide naturel; le lanréotide, l'octréotide et le pasiréotide 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)

- Lanréotide: tumeurs carcinoïdes, acromégalie, adénomes hypophysaires thyroïdiques.
- Octréotide: tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas, acromégalie, diarrhée chez les patients atteints du SIDA, adénomes hypophysaires thyroïdiques.
- Pasiréotide: acromégalie et maladie de Cushing.
- Somatostatine: fistules du pancréas et de l'intestin, hypersécrétion provoquée par des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes.

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.

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 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 en dialyse rénale.
- 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 Ic. dans Intro.6.3.).

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 n'est pas une indication pour la calcitonine injectable. Dans l'ostéoporose postménopausique, la calcitonine par voie intranasale (non disponible en Belgique) a une place très limitée. L'EMA déconseille l'usage de la calcitonine dans l'ostéoporose en raison d'un risque accru de cancer lors de traitement à long terme.
- La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est limitée aux situations où, si un traitement médicamenteux est nécessaire, les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou contre-indiqués (voir 9.5.).

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.

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.



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 médicalement 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.).

Seuls les médicaments à usage systémique sont efficaces dans les infections sexuellement transmissibles (par gonocoques, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *syphilis* ou VIH). En cas d'infection sexuellement transmissible, le traitement des partenaires permet de prévenir une réinfection, même chez les personnes asymptomatiques

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. Etant 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

- La candidose vulvovaginale (vulvo-vaginite à *Candida*) 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 taux élevés en œstrogènes (grossesse, contraception hormonale, traitement par des œstrogènes).
- Le traitement d'une colonisation à *Candida* n'est nécessaire qu'en présence de symptômes évocateurs d'une candidose vulvovaginale aiguë, l'infection n'étant pas dangereuse et pouvant guérir spontanément. La candidose vulvovaginale n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible. Les partenaires sexuels masculins ne nécessitent donc pas de traitement sauf s'ils présentent des symptômes, ce qui est rare. Un traitement local des partenaires masculins peut être envisagé en cas d'infections récurrentes chez la partenaire féminine.
- Les différentes options thérapeutiques locales et systémiques ont une efficacité similaire, mais le traitement local peut apporter un soulagement légèrement plus rapide des symptômes et expose à moins



d'effets indésirables. La patiente peut toutefois préférer un traitement oral.

- Aucune donnée ne prouve que l'utilisation concomitante d'un antimycosique oral et d'un traitement local apporte un bénéfice supplémentaire.
- L'efficacité d'un traitement local par un dispositif médical à base d'acide lactique ou par *Lactobacillus* dans la candidose vulvovaginale n'est pas prouvée, ni dans les infections aiguës, ni dans les infections récidivantes.
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**
 - Candidose vulvovaginale aiguë: un dérivé azolique par voie locale (fenticonazole, miconazole) ou le fluconazole par voie orale sont des options équivalentes et le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme (le traitement oral est déconseillé par la BAPCOC en période de grossesse).
 - Candidose vulvovaginale récidivante: l'autotraitement en cas de symptômes ou un traitement prophylactique (local ou systémique) (voir 11.5.4.6.), constituent des stratégies appropriées.
- La place exacte de la nystatine à usage vaginal doit encore être déterminée par la BAPCOC. Certaines sources internationales accordent une même place aux azolés et à la nystatine.

Effets indésirables

- Préparations locales: irritation, réactions allergiques.

Interactions

- Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

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.

6.1.1.1. Dérivés azoliques

6.1.1.2. Polyènes

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.
 - La clindamycine et le métronidazole par voie vaginale s'avèrent aussi efficaces qu'un traitement oral par le métronidazole, par d'autres dérivés nitro-imidazolés (voir 11.3.3.) ou par la clindamycine (voir 11.1.4.).
 - Le *Lactobacillus* à usage vaginal (dispositif médical) est efficace, mais le choix entre les différentes préparations n'est pas clair. De plus, des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent. Dans le guideline du WOREL concernant le traitement de la vaginite et de la vaginose aiguës, le traitement par probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves quant à son efficacité.
 - L'efficacité de l'acide lactique à usage vaginal (dispositif médical) n'est que peu documentée.
 - Antiseptiques à usage vaginal: l'efficacité du déqualinium dans la vaginose est étayée par quelques études mais sa place exacte n'est pas claire. L'efficacité des autres antiseptiques (la povidone iodée



p.ex.) dans la vaginose n'est pas convaincante.

- Certaines options thérapeutiques ne sont pas remboursées.
- Infection récidivante:
 - Un traitement par métronidazole par voie vaginale deux fois par semaine prévient les récurrences, mais seulement tant que le traitement est poursuivi.
 - Un traitement vaginal par *Lactobacillus* (dispositif médical) ou par 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. Il existe cependant des preuves limitées d'une réduction du risque de fausse couche tardive.
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
 - Le métronidazole oral, le métronidazole ovule, la clindamycine ovule et la clindamycine crème vaginale sont des options équivalentes. Chez les femmes enceintes qui sont indisposées par les symptômes ou qui présentent un risque accru de naissance prématurée, on préfère le métronidazole oral ou la crème vaginale de clindamycine.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données concernant le métronidazole (oral, vaginal) et la clindamycine (vaginal) sont nombreuses et rassurantes.

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 mais cet effet semble plutôt rare et léger.

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.

6.1.3. Antiseptiques à usage vaginal

Il existe aussi beaucoup d'antiseptiques à usage vaginal qui ne sont pas enregistrés comme médicaments.

Le déqualinium, un antiseptique dont l'indication se limite à la vaginose bactérienne, est abordé au point 6.1.2.

Positionnement

- La povidone iodée est surtout utilisée dans le cadre d'interventions chirurgicales et obstétricales (RCP). Son efficacité dans la vaginose n'est pas clairement établie.

Posologie

- La posologie n'est pas mentionnée pour la povidone iodée étant donné qu'elle varie en fonction de l'indication.

6.2. Contraception

Les différentes méthodes contraceptives reprises dans le Répertoire sont

- les associations estroprogestatives: pilule, anneau vaginal, patch
- les progestatifs: par voie orale, injection trimestrielle et implant



- les DIU: au cuivre ou avec progestatif.

Les autres méthodes contraceptives non discutées dans ce Répertoire sont

- les méthodes barrières: préservatif masculin ou féminin, diaphragme
- les méthodes dites “naturelles”
- la stérilisation féminine (ligature tubaire) ou masculine (vasectomie).

Positionnement

- *Voir Folia de décembre 2020.*
- Le choix de la méthode contraceptive se fait en concertation avec la patiente, en tenant compte de ses préférences et de ses éventuels facteurs de risque (*voir Folia d'août 2023*).
- Les méthodes réversibles les plus efficaces sont les méthodes à longue durée d'action, c-à-d. nécessitant moins d'une administration par mois: DIU au cuivre ou hormonal, implant et piqûre contraceptive.
- Associations estroprogestatives
 - Outre leur usage contraceptif, les associations estroprogestatives sont aussi utilisées en cas de troubles du cycle et pour retarder les menstruations. Elles sont également utilisées en cas de dysménorrhée [*voir Folia de juin 2020*], d'endométriose et dans l'acné [*voir Folia de juillet 2005*] et certaines associations dans le cadre des symptômes liés à la ménopause (*voir 6.3.*).
 - Lorsque le choix se porte sur une association estroprogestative, les préparations monophasiques constituent une option adéquate chez la plupart des femmes, en raison de leur facilité d'utilisation.
 - Les préparations monophasiques sont souvent subdivisées de la façon suivante, mais cette classification ne fait pas consensus, et ne correspond pas à des spécificités propres à chaque “génération”.
 - 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 (15 à 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 classés dans aucune de ces trois catégories. Ces contraceptifs sont parfois appelés (à titre promotionnel) “contraceptifs de quatrième génération”. Dans le Répertoire, ils sont mentionnés sous le titre: “Autres préparations monophasiques”.
 - Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport bénéfice/risque. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest. Avec les associations qui contiennent moins de 30 µg d'éthinylestradiol, il y a toutefois un plus grand risque de pertes de sang irrégulières (*spotting*), ainsi qu'un plus grand risque d'échec de la contraception en cas d'oubli de la pilule, en particulier chez les femmes obèses.
 - Certaines associations estroprogestatives plus récentes ne contiennent pas d'éthinylestradiol, mais de l'estradiol ou de l'estétrol; il n'est pas prouvé que ces estrogènes entraînent 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 ou 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 contraceptive de la préparation séquentielle à base d'estradiol et de diénogest n'est pas supérieure à celle des autres estroprogestatifs à usage contraceptif et le diénogest semble exposer à un risque thromboembolique similaire à celui auquel exposent les progestatifs de troisième



- génération (voir *Folia de novembre 2021*).
- 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. Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.
 - L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol (voir 5.3.5.) a également un effet contraceptif. Cette association est plus susceptible de provoquer des effets indésirables graves. C'est pourquoi l'indication primaire est limitée à l'acné modérée à sévère dans le RCP. Une fiche d'information pour les patients est fournie comme mesure de minimisation des risques (source: AFMPS).
 - Pour les associations estroprogestatives à usage vaginal ou transdermique, les données à long terme sont limitées; le risque de thromboembolie veineuse est probablement comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.
 - Progestatifs
 - À la posologie adéquate, la plupart des progestatifs - sauf la progestérone et la dydrogestérone - ont un effet contraceptif. Mais pour la contraception, ils sont le plus souvent utilisés en association à un estrogène (voir 6.2.1.).
 - Les progestatifs seuls par voie orale (anciennement "minipilule") ne contiennent que des doses très faibles de progestatifs. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, le risque de grossesse est comparable avec celui des autres contraceptifs hormonaux. Le schéma de prise varie d'une spécialité à l'autre (voir la rubrique "Posologie"). Les effets indésirables sont principalement des saignements irréguliers (*spotting*).
 - Létonogestrel est utilisé sous forme d'implant dans la contraception. Lorsque l'implant a été placé correctement, son efficacité contraceptive sur la durée d'utilisation recommandée (jusqu'à 3 ans) est supérieure à celle des associations estroprogestatives; des saignements irréguliers (*spotting*) sont fréquents.
 - La médroxyprogestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme contraceptif ("piqûre contraceptive"). Son efficacité contraceptive est élevée. Les effets indésirables tels que prise de poids et *spotting* sont fréquents. Une aménorrhée persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement est possible.
 - 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 est donc moins indiquée chez les femmes à risque fortement accru de thrombose veineuse, comme par exemple les femmes avec des antécédents de thromboembolie.
 - Les progestatifs seuls peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement ou chez les femmes qui présentent une contre-indication aux associations estroprogestatives (voir rubrique "Grossesse et allaitement").
 - Des données de sécurité limitées ne montrent pas de lien causal entre la prise de progestatifs oraux seuls et la survenue d'événements cardiovasculaires ou de cancers du sein.
 - La médroxyprogestérone injectable pourrait être associée à un faible risque réversible de cancer du sein ou du col de l'utérus, mais ceci doit être confirmé.
 - 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.
 - Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre ou au lévonogestrel sont utilisés pour la contraception. Leur efficacité contraceptive égale au moins celle des associations estroprogestatives. La quantité de lévonogestrel du DIU qui atteint la circulation générale est très faible. Ils sont aussi utilisés comme contraception d'urgence (*off label* pour le DIU au lévonogestrel), voir 6.2.4.



- Outre ces approches, le préservatif, le diaphragme et la stérilisation (chez l'homme ou la femme) 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 orale d'urgence (*morning after pill, alias pilule du lendemain*), voir 6.2.4..

Interactions

- Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ou de la contraception hormonale d'urgence, et entraîner un **échec contraceptif et une grossesse non désirée**. Lors de l'instauration d'un traitement susceptible d'interagir, le prescripteur doit interroger la patiente au sujet d'une éventuelle contraception. Si le traitement est nécessaire, la méthode contraceptive doit être adaptée. Dans le *Folia de novembre 2021*, les interactions pouvant entraîner un échec de la contraception hormonale (y compris d'urgence) sont discutées, ainsi que des conseils pour diminuer le risque d'interactions. Les situations suivantes sont abordées:
 - **Interactions qui accélèrent le métabolisme (induction enzymatique) des contraceptifs hormonaux (y compris la contraception d'urgence)**: inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*, surtout certains anti-épileptiques, antituberculeux et le millepertuis), et le ritonavir. L'effet inducteur peut persister jusqu'à un mois après l'arrêt du médicament inducteur.
 - **Interactions avec des médicaments qui diminuent l'absorption des contraceptifs hormonaux oraux (y compris la contraception d'urgence)**, par exemple en provoquant une diarrhée aqueuse sévère ou des vomissements.
 - **Interactions entre les progestatifs et la contraception d'urgence à base d'ulipristal**: voir 6.2.4.
- Les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques, à l'exception de la rifampicine et la rifabutine (inducteurs du CYP3A4, voir *Tableau 1c.*). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduisent ainsi leur résorption a été abandonnée. La plupart des sources ne recommandent pas de mesures contraceptives supplémentaires lors d'un traitement par antibiotiques (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine), à moins que les antibiotiques ne provoquent de graves vomissements ou une diarrhée liquide sévère.
- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre, du DIU au lévonorgestrel et de la médroxyprogestérone injectable n'est pas affectée par l'interaction avec d'autres médicaments.

6.2.1. Estroprogestatifs à usage contraceptif

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020*.

Tableau 6a Recommandations en cas d'oubli* de la pilule contraceptive (monophasique)

Directement après l'intervalle sans hormones (jour 1)	> 24 heures de retard (1er comprimé oublié)	<ul style="list-style-type: none">• prendre encore la pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2
---	---	---



		<p>comprimés le même jour ou au même moment.</p> <ul style="list-style-type: none">• méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs• contraception d'urgence:<ul style="list-style-type: none">• si le rapport sexuel moins de 72 heures avant l'oubli: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule)• si le rapport sexuel plus de 72 heures (mais pas plus de 5 jours) avant l'oubli: DIU (ou éventuellement ulipristal)
À tout moment (sauf jour 1)	1 comprimé oublié (excepté le tout premier comprimé de la plaquette)	<ul style="list-style-type: none">• prendre encore la pilule oubliée, et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.• pas de mesure supplémentaire
Semaine 1	≥ 2 comprimés oubliés	<ul style="list-style-type: none">• prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.• méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs• contraception d'urgence**:<ul style="list-style-type: none">• si le rapport sexuel date de moins de 72 heures: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule)• si le rapport sexuel date de plus de 72



		heures (mais pas plus de 5 jours): DIU (ou éventuellement ulipristal)
Semaine 2	≥ 2 comprimés oubliés	<ul style="list-style-type: none">prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifscontraception d'urgence: pas nécessaire
Semaine 3 (aussi valable pour les préparations monophasiques prises en continu depuis min. 3 semaines)	≥ 2 comprimés oubliés	<ul style="list-style-type: none">prendre encore la dernière pilule oubliée, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment, puis finir la plaquette et continuer avec la plaquette suivante sans interruptioncontraception d'urgence: pas nécessaire ou <ul style="list-style-type: none">débuter l'interruption de 7 jours depuis le premier jour d'oubli de la pilule

*Un oubli est considéré comme un retard de prise de plus de 12 heures (24 heures pour l'oubli de la 1 pilule de la plaquette)

**Si le rapport sexuel date de ≤ 3 jours (72 heures): lévonorgestrel 1,5 mg. Si le rapport sexuel date de > 3 jours et ≤ 5 jours: DIU (ulipristal potentiellement moins efficace, voir *Positionnement* 6.2.4.).

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant la prise de lévonorgestrel, reprendre un nouveau comprimé. Pour plus d'informations sur la contraception d'urgence, voir *Positionnement* 6.2.4.

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 cérébro-vasculaires, ou antécédents.



- Migraine avec aura.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Pour certaines spécialités l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et les tumeurs hépatiques sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.
- Chlormadinone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.

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 à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.
- Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-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, la cyprotérone ou le diénogest, par rapport au lévonogestrel ou au norgestimate. Les données concernant les formes d'administration transdermiques et vaginales montrent un risque similaire ou plus élevé. Pour la chlormadinone et le nomégestrol, ce risque n'est toujours pas clairement établi [voir *Folia de janvier 2018 et Folia de décembre 2020*]. Une large étude observationnelle suggère une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu ou continu par rapport au schéma classique (21j + 7j d'arrêt). Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.
- Fermeture prématurée des cartilages de croissance chez l'enfant.
- Voies d'administration transdermiques et vaginales: aussi réactions locales.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).
- Chlormadinone et nomégestrol : méningiome (rare).

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 (lévonogestrel per os et dans un DIU, lynestrérol, noréthistérone) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**
- Les estrogènes peuvent avoir un effet négatif sur la lactation pendant les 6 premières semaines. Leur passage dans le lait est limité. La prise d'estrogènes dans les premières semaines qui suivent l'accouchement peut augmenter le risque thromboembolique.
- Les contraceptifs à progestatif seul n'influencent pas l'allaitement ni le risque de thrombose et peuvent donc être utilisés plus tôt.



Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la *rubrique "Interactions" en 6.2*. Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, voir *Folia de novembre 2021*.
- Les estrogènes et les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les **inducteurs du CYP3A4** (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des associations estroprogestatives (orales, transdermiques et vaginales) et provoquer des métrorragies (spotting): voir aussi *rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*. L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuroconjugaison (via l'UDP-glucuronyltransférase). Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pouvant aussi être inducteurs de la glucuroconjugaison, et en l'absence d'études in vivo, il faut considérer que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des autres estrogènes.
- Les estrogènes sont en outre des inhibiteurs du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Il semblerait que les contraceptifs oraux influencent la pharmacocinétique de nombreux autres médicaments, mais ceci est peu documenté, sauf en ce qui concerne la baisse des concentrations plasmatiques de la lamotrigine; une contraception non hormonale étant à privilégier en cas de traitement par lamotrigine.
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.

Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les femmes qui fument, en particulier à partir de 35 ans, et chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque thromboemboliques (p.ex. antécédents personnels ou familiaux de thrombose), ou en présence d'une hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, insuffisance cardiaque, migraine sans aura ou antécédents d'hypertension artérielle gravidique (). Prudence également en cas de fonction hépatique altérée, de prolactinome ou de prurit dû à une cholestase.
- Les associations estroprogestatives sont déconseillées jusqu'à six semaines post partum en cas de facteurs de risque thromboembolique.
- 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.
- En cas d'oubli de pilule, la stratégie à adopter dépend du moment du cycle, du nombre de comprimés oubliés, et de la présence ou non de rapports sexuels dans les jours précédents. Pour des conseils pratiques, voir 6.2.4.
- 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'éthinylestradiol.
- Les contraceptifs oraux semblent un peu moins fiables en cas de diarrhée sévère et de vomissements.
- Chez les femmes pesant plus de 90 kg, une diminution d'efficacité du patch est possible.
- Certaines sources conseillent d'éviter les contraceptifs oraux après une chirurgie bariatrique.



Posologie

- Pour obtenir une efficacité contraceptive immédiate, le premier comprimé du premier cycle de traitement sera généralement pris le premier jour des menstruations. 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*]. Ensuite, le contraceptif sera pris quotidiennement pendant 21 jours (ou 22 jours pour la préparation biphasique). Une pause thérapeutique de 7 jours maximum sera alors observée avant de recommencer un nouveau cycle de 21 ou 22 jours, sans tenir compte du moment de l'apparition des menstruations. Dans ces conditions strictes de prise, particulièrement indiquées pour les associations estroprogestatives faiblement dosées, la protection contraceptive est habituellement assurée dès le premier cycle de traitement. 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.

6.2.1.1. Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif

6.2.1.2. Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif

6.2.1.3. Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif

6.2.2. Progestatifs à usage contraceptif

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020*.

Positionnement

- Voir 6.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception.
- 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.
- Thrombo-embolie veineuse active.



- Insuffisance hépatique sévère; pour certaines spécialités aussi tumeurs hépatiques (RCP).
- Drospirénone: aussi insuffisance rénale aiguë ou sévère.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, acné, alopecie, hirsutisme, rash, urticaire, rétention hydrosodée, prise de poids, kystes ovariens, mastodynie.
- Diminution de la libido, céphalées, vertiges, fatigue, tendances dépressives, troubles du sommeil.
- Troubles menstruels: souvent pertes de sang irrégulières (*spotting*); aménorrhées prolongées à l'arrêt du traitement, plus fréquentes avec les formes retard injectables, les implants ou en cas de prise continue; dysménorrhée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: l'impact clinique n'est pas clair.
- Rare: troubles de la fonction hépatique, ictère cholestatique.
- Médroxyprogestérone: aussi diminution réversible 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, possibilité de migration (rarement dans l'artère pulmonaire), difficultés lors du retrait de l'implant (risque de lésions).
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os ou dans un DIU, lynestréno, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir *la rubrique "Interactions" sous 6.2*. Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, voir *Folia de novembre 2021*.
- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des progestatifs seuls (forme orale et implant) et provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*). L'efficacité contraceptive de la médroxyprogestérone injectable n'est pas influencée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi *la rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*.

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.
- Médroxyprogestérone: déconseillé en cas de multiples facteurs de risque ou d'antécédents cardiovasculaires.

Posologie

- La spécialité à base de désogestrel doit être utilisée sans interruption dès le premier jour du cycle. La spécialité à base de drospirénone doit également être prise sans interruption, mais elle contient quatre pilules placebo à la fin du cycle (2+4). Le progestatif doit être pris chaque jour à peu près à la même heure.



6.2.2.1. Progestatifs oraux à usage contraceptif (“minipilule”)

6.2.2.2. Progestatifs sous-cutanés à usage contraceptif (“piqûre contraceptive”)

6.2.2.3. Progestatifs intramusculaires à usage contraceptif (“piqûre contraceptive”)

6.2.2.4. Implant

6.2.3. Dispositifs intra-utérins (DIU)

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu’une “intervention spéciale” existe
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l’intervention majorée (BIM), sans limite d’âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s’ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d’application, soit s’applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole al signifie que le contraceptif est gratuit
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l’intervention majorée (BIM), sans limite d’âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020* et *Folia d’octobre 2020*.

Positionnement

- Voir 6.2.
- Les DIU empêchent l’implantation de l’ovule fécondé en provoquant une réaction inflammatoire dans l’endomètre. 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 au cuivre dépend de la surface de cuivre active. La surface de cuivre est généralement indiquée dans le nom de la spécialité.
- Le DIU au lévonorgestrel empêche l’implantation de l’ovule fécondé et provoque une atrophie de l’endomètre, une inhibition de la migration des spermatozoïdes et un épaissement de la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes.
- Les DIU peuvent aussi être placés chez les adolescentes et les nullipares.
- Les DIU sont considérés comme une option sûre chez les femmes à risque accru de thrombose veineuse.
- Les DIU (usage *off-label* pour le DIU au lévonorgestrel) sont aussi les méthodes de contraception d’urgence les plus efficaces (voir 6.2.4.).

Indications (synthèse du RCP)

- DIU au cuivre
 - Contraception.
 - Contraception d’urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.
- DIU au 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 au lévonorgestrel: aussi cancer du sein ou antécédents; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Malaise vagal lors de l'insertion.
- Complications locales dans les semaines suivant la pose telles que expulsion, infection, rarement perforation.
- Risque de grossesse ectopique augmenté en cas de grossesse sous DIU.
- DIU au cuivre: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).
- DIU au 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 une masculinisation du fœtus féminin.

Interactions

- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi la rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021.

Précautions particulières

- Un dépistage *Chlamydia* et gonocoque doit être réalisé chez les femmes à risque d'infection sexuellement transmissible (IST), notamment < 25 ans, antécédents d'IST, partenaires multiples.
- Informer les femmes sur les symptômes d'infection ou de grossesse ectopique.
- Si une maladie cardiovasculaire ischémique apparaît pendant l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel, il vaut mieux l'enlever.
- Les coupes menstruelles et tampons ne semblent pas associés à un risque accru d'expulsion.

6.2.3.1. DIU au cuivre ("stérilet au cuivre")

6.2.3.2. DIU au lévonorgestrel ("stérilet hormonal")

6.2.4. Contraception d'urgence

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
 - pour toute personne de moins de 25 ans
 - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.



- Voir Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020.

Positionnement

- Voir Tableau 6a dans 6.2.1..
- Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d'urgence, certainement lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l'ovulation. Il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé. Le DIU au lévonorgestrel peut être utilisé (*off label*), mais on dispose de moins de recul d'utilisation que pour le DIU au cuivre.
- Comme contraception hormonale d'urgence orale (*morning after pill*), on utilise une prise unique de lévonorgestrel ou d'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. Plus la contraception hormonale d'urgence est prise précocement, moins il y a de risque de grossesse. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures et l'ulipristal peut être pris jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé.
- Pour savoir quand une contraception d'urgence est nécessaire en cas d'oubli de pilule, nous référons au Tableau 6a dans 6.2.1. "Conseil en cas d'oubli de la pilule contraceptive monophasique". Une contraception d'urgence n'est pas nécessaire en cas d'oubli d'une seule pilule (sauf la toute première de la plaquette) ou lorsque 2 à 7 pilules ont été oubliées pendant la semaine 2 ou 3 de la plaquette.
- Choix de la contraception d'urgence (voir aussi organigramme "choix de la contraception d'urgence"): le DIU au cuivre ou le DIU hormonal (*off-label*) sont les plus efficaces (voir les recommandations *sur la contraception d'urgence en Belgique*). Si la femme ne souhaite pas de stérilet ou si la pose n'est pas possible dans les délais:
 - chez les femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale, si le rapport sexuel non protégé a eu lieu
 - il y a moins de 72 heures: le lévonorgestrel est le premier choix. Alternative: ulipristal.
 - il y a plus de 72 heures (et < 5 jours): ulipristal.
 - chez les femmes qui prennent déjà une contraception hormonale (association estroprogestative ou progestatif seul), il y a une compétition possible entre le progestatif et l'ulipristal.
 - dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé: lévonorgestrel. L'ulipristal est une option de secours.
 - 72 heures jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé, l'ulipristal est une option de secours.
- La reprise ou l'instauration d'une contraception hormonale pour obtenir une fiabilité suffisante peut se faire:
 - directement après la prise de lévonorgestrel, quelle que soit la contraception hormonale.
 - directement après la prise d'ulipristal pour les contraceptifs estroprogestatifs (sauf si l'utilisation a été interrompue plus de 7 jours).
 - 5 jours après la prise d'ulipristal si la femme prenait un progestatif seul ou une association estroprogestative interrompue plus de 7 jours. Si aucune contraception hormonale n'était utilisée, il faut attendre 5 jours après la prise d'ulipristal avant de commencer une contraception hormonale.
- Dans tous les cas où une contraception d'urgence est nécessaire, il est en plus impératif d'utiliser un préservatif jusqu'à la prise de 7 pilules consécutives.

Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique "Grossesse et allaitement").

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

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la rubrique "Interactions" sous 6.2. L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses.
- L'ulipristal et le lévonorgestrel sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive de l'ulipristal et du lévonorgestrel: voir aussi la rubrique "Interactions" sous 6.2. et Folia de novembre 2021.
- Il y a une compétition possible (antagonisme) au niveau du récepteur entre les progestatifs et l'ulipristal. Les progestatifs pourraient donc diminuer l'efficacité de l'ulipristal. C'est pourquoi l'ulipristal n'est pas le premier choix de contraception d'urgence chez les femmes qui prennent une contraception hormonale contenant un progestatif (voir rubrique "Positionnement", choix de la contraception d'urgence).

Précautions particulières

- L'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère qui sont traités avec des glucocorticoïdes oraux.
- Chez les femmes obèses, le lévonorgestrel semble moins efficace que chez les femmes non obèses [voir Folia de septembre 2019]. Il n'est pas prouvé que l'administration d'une double dose augmente l'efficacité contraceptive.

6.3. Ménopause et substitution hormonale

Ce chapitre reprend:

- les estrogènes
- les associations estroprogestatives
- la tibolone
- l'association estradiol + cyprotérone
- l'association estrogènes conjugués + bazedoxifène
- la prastéron
- les médicaments à base de plantes.

Positionnement

- Estrogènes (monopréparations)
 - Symptômes subjectifs de la ménopause: les estrogènes sont le traitement le plus efficace. La dose et le type d'estrogène peuvent être adaptés aux plaintes et à l'âge de la patiente. Un traitement par des œstrogènes initié en péri-ménopause et limité à la période des symptômes liés à la ménopause, semble sûr (voir Folia de novembre 2020).
 - Atrophie des muqueuses vaginales: quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, un gel lubrifiant constitue un traitement sûr et efficace (voir Folia de février 2021). En cas de réponse insuffisante, l'estriol par voie locale, ou une faible dose d'estrogène ou d'estriol (estrogène biologiquement moins actif) par voie systémique peut généralement suffire.
 - Ostéoporose post-ménopausique: un traitement aux estrogènes permet de lutter contre la perte osseuse post-ménopausique 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 estrogènes (en association ou non à des progestatifs) étant donné



le risque de thromboembolie et le risque (limité) de cancer du sein pour les estroprogestatifs et le fait qu'il existe d'autres traitements à cette fin (*voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).

- 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.
- En ce qui concerne la substitution hormonale à base d'œstrogènes seuls (utilisée chez les femmes après hystérectomie), les données sont contradictoires quant au risque de cancer du sein (*voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
- Les œstrogènes entraînent un risque supplémentaire de thromboembolie. Des études observationnelles suggèrent un moindre risque de thrombose veineuse profonde avec les œstrogènes administrés par voie transdermique, mais des études randomisées seraient nécessaires pour le confirmer.
- Associations estroprogestatives
 - 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 dû aux associations estroprogestatives.
 - 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. Concernant les pathologies coronariennes, les données semblent rassurantes.
 - Pour éviter que les risques ne l'emportent sur le bénéfique, il est préférable de ne pas prolonger le traitement plus longtemps que ce qui est nécessaire pour traiter les symptômes liés à la ménopause.
- Phytoestrogènes
 - Les phytoestrogènes 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 phytoestrogènes n'est pas connue, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse. Il n'y a plus de phytoestrogène enregistré comme médicament sur le marché, mais beaucoup de compléments alimentaires.
- La tibolone (*voir 6.3.3.*) a pour indications le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en œstrogène chez les femmes post-ménopausées (RCP). La place exacte de ces molécules n'est pas claire, entre autres par manque de données sur leur innocuité à long terme (*voir 6.3.3. et 6.3.4.*).
- L'association d'œstrogènes + bazedoxifène (*voir 6.3.5.*) a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour lesquelles l'association de progestatifs aux œstrogènes n'est pas appropriée (p. ex. chez les femmes avec des seins denses et dès lors un risque accru de cancer mammaire). La place exacte de cette association n'est pas claire en raison du manque de données disponibles et des incertitudes en ce qui concerne son rapport bénéfique/risque.

6.3.1. Estrogènes dans la ménopause

Positionnement

- *Voir 6.3.*

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Saignements vaginaux inexplicables.



- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

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.
- 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; données contradictoires concernant le risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul (*voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
- 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

- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer la concentration de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveillez par conséquent la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.
- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. 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.
- Attention à l'exposition accidentelle des enfants au spray ou au gel. Des cas de développement mammaire (réversible) et de développement sexuel précoce ont été rapportés chez des enfants ayant été exposés à un spray ou à un gel contenant des estrogènes, par exemple après avoir été en contact avec la peau sur laquelle le spray ou le gel a été appliqué. Si un contact accidentel a eu lieu, il faut rincer la zone exposée dès que possible avec de l'eau et du savon.

Posologie

- La dose mentionnée est la dose moyenne d'entretien lors d'un traitement de substitution.



6.3.1.1. Estrogènes par voie orale

6.3.1.2. Estrogènes par voie transdermique

6.3.1.3. Estrogènes par voie vaginale

6.3.2. Associations estroprogestatives dans la ménopause

Positionnement

- Voir 6.3.
- Les associations estroprogestatives pour le traitement hormonal de substitution sont administrées par voie orale. La composition de ces associations ne permet pas d'inhiber l'ovulation. Ces associations ne peuvent pas être utilisées comme moyen de contraception.
- Certaines préparations nécessitent une pause thérapeutique entre deux cycles tandis que d'autres sont prises en continu.
- Une prise continue est souvent accompagnée de saignements irréguliers (*spotting*), surtout pendant les premiers mois de traitement et chez les femmes qui viennent d'entrer en ménopause.
- 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 mensuelles.

Contre-indications

- Saignements vaginaux inexpliqués.
- (Antécédents de) cancer du sein ou autres tumeurs hormonodépendantes.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p. ex. antécédents familiaux) de maladie thromboembolique artérielle ou de thromboembolie veineuse.
- Insuffisance hépatique, affection hépatique aiguë (RCP).
- (Antécédents de) maladie coronarienne ou maladie vasculaire cérébrale.
- Migraine avec aura.
- Estradiol + drospirénone: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, rétention hydrosodée, éruption cutanée, crampes dans les jambes.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose.
- Augmentation réversible de la pression artérielle.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): risque légèrement accru et lié à l'âge.
- Thrombose veineuse profonde.
- Ictère cholestatique. Tumeurs hépatiques bénignes, rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire. Données contradictoires concernant le cancer de l'ovaire.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquences cliniques.
- Voie d'administration transdermique: aussi irritation locale, réactions allergiques.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (activité anti-minéralocorticoïde).



Interactions

- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.

6.3.2.1. Estroprogestatifs par voie orale

6.3.2.2. Estroprogestatifs par voie transdermique

6.3.3. Tibolone

La tibolone est un 19-nor-stéroïde synthétique qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

Positionnement

- Voir 6.3.
- Symptômes subjectifs de la ménopause: la tibolone a pour indication le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause (RCP). Dans cette indication, il est moins efficace que les associations estroprogestatives. Le rapport bénéfice/risque est négatif. Les données concernant l'innocuité à long terme de la tibolone sont limitées par rapport à celles des associations estroprogestatives. Risque accru de thromboembolie.
- Ostéoporose: la tibolone présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans la prévention des fractures ostéoporotiques en raison d'un risque accru d'AVC, et en cas d'utilisation prolongée dans le cancer de l'endomètre et le cancer du sein.

Contre-indications

- Tumeurs estrogénodépendantes (carcinome de l'endomètre, carcinome mammaire) et accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou antécédents.
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- *Spotting*, leucorrhée, candidose vaginale.
- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose.
- Thrombo-embolie et accident vasculaire cérébral.
- En cas d'utilisation prolongée: risque accru de cancer du sein (surtout un risque accru de récurrence) et de carcinome de l'endomètre.

Interactions

- Renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

6.3.4. Prastérone

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone (DHEA), est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

Positionnement

- La prastérone a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères liés à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées (RCP). Son profil d'innocuité à long terme est peu documenté



(notamment en ce qui concerne le risque de cancer du sein).

- Le bénéfice clinique sur l'amélioration de la dyspareunie est modeste et sa place par rapport aux autres traitements (p.ex. gels lubrifiants ou estrogènes par voie vaginale) n'est pas claire (*voir Folia de septembre 2019*).
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la prastérone sont limitées. Des effets estrogéniques et androgéniques systémiques ne sont pas à exclure (*voir Folia de septembre 2019*).

Contre-indications

- *Voir 6.3.1.*
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Leucorrhée, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, acné, érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension, perte ou gain de poids.
- Des effets androgéniques et estrogéniques systémiques ne sont pas à exclure.

Précautions particulières

- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois.

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 vise à réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes chez qui des progestatifs ne sont pas appropriés (RCP). Mais le bazédoxifène expose à un risque supplémentaire de thromboembolie.

Contre-indications

- *Voir 6.3.1. et 9.5.3.*
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 6.3.1. et 9.5.3.*
- Tant le bazédoxifène que les estrogènes augmentent le risque de thromboembolie veineuse. estrogènes conjugués 0,45 mg + bazédoxifène 20 mg comprimé à libération modifiée (or.).

6.3.6. Fézolinétant

Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus.

Positionnement

- Le fézolinétant est plus efficace que le placebo pour réduire légèrement l'intensité et la fréquence des bouffées de chaleur pendant la ménopause. La pertinence clinique de cet effet n'est pas claire.
- Il n'a pas été évalué sur les autres symptômes de la ménopause.
- Il n'existe actuellement aucune étude comparative entre le fézolinétant et la substitution hormonale, de sorte qu'une comparaison directe de leur efficacité n'est pas possible.
- Son profil d'innocuité (à long terme) est encore à préciser. Des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées.



Indications (synthèse du RCP)

- Symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause.

Effets indésirables

- Les plus fréquents (1-10%) : diarrhée et insomnie, douleurs abdominales, élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Le fézolinéant est contre-indiqué pendant la grossesse selon le RCP.
- Son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (excrétion dans le lait maternel).

Interactions

- Le fézolinéant est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP1A2 est contre-indiquée selon le RCP.

Précautions particulières

- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Surveiller la fonction hépatique en cas de maladie hépatique (RCP).
- Le profil d'innocuité en cas de cancer du sein ou de tumeur hormono-dépendantes n'est pas connu.
- L'utilisation concomitante avec un traitement hormonal substitutif n'a pas été étudiée et n'est donc pas conseillée.

6.3.7. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- L'extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappe) a pour indication le traitement des symptômes liés à la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Compte tenu des preuves limitées d'efficacité et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de ce produit est défavorable [voir Folia de juillet 2020].

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hépatotoxicité parfois grave.
- Réactions cutanées.

6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici:

- les oxytociques
- les tocolytiques.

6.4.1. Oxytociques

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés pour influencer les contractions utérines en péri-partum.
- Misoprostol (un analogue de la prostaglandine E): induction du travail. Une autre spécialité orale de misoprostol, à un dosage supérieur, utilisée en prévention des ulcères chez certains patients sous AINS [voir 3.1.1.3.], est aussi utilisée *off-label* par voie orale ou vaginale dans l'induction avant 36 semaines de



grossesse, en cas d'hémorragie du post-partum ou pour induire un avortement.

Indications (synthèse du RCP)

- Carbétocine (analogue de l'oxytocine à action prolongée): prévention de l'atonie utérine après une césarienne.
- Carboprost (analogue méthylé de la prostaglandine F): hémorragies du post-partum consécutives à une atonie utérine.
- Dinoprostone (prostaglandine E): 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.
- 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 (RCP).
- Carboprost: infection pelvienne non traitée, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance hépatique (RCP).
- Dinoprostone: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, insuffisance rénale (RCP).
- Méthylergométrine: hypertension sévère, affection coronarienne, (pré-)éclampsie.
- Misoprostol: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale.
- Oxytocine: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque.

Effets indésirables

- Risque de contractions utérines exagérées, avec des conséquences néfastes pour le fœtus.
- Carboprost et dinoprostone: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, effets cardio-vasculaires (réactions vasovagales); rarement réactions d'hypersensibilité, convulsions, bronchospasme, œdème pulmonaire, dyspnée.
- Carbétocine et oxytocine: chez la mère: aussi hypertension, hypotension, rétention hydrosodée; chez le nouveau-né, surtout chez le prématuré: incidence accrue d'hyperbilirubinémie.
- Méthylergométrine: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, arythmies, spasmes coronariens, dyspnée, œdème pulmonaire; rarement réactions d'hypersensibilité.
- Misoprostol:
 - chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, frissons et fièvre, hémorragie du post-partum, plus rarement décollement placentaire et rupture utérine;
 - chez l'enfant: souffrance fœtale, plus rarement convulsions et asphyxie.

Grossesse

- Carboprost, dinoprostone, misoprostol et oxytocine : ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse excepté dans le cadre des indications établies.
- Carbétocine et méthylergométrine : **la grossesse est une contre-indication.**
- **Misoprostol: effets tératogènes graves lorsqu'il est administré au cours du 1 trimestre de la grossesse.**

Interactions

- **Amplification de la stimulation utérine lorsque plusieurs médicaments induisant des contractions sont administrés simultanément.**

Précautions particulières

- L'administration ne peut se faire que sous contrôle strict, généralement en milieu hospitalier.
- Misoprostol: une réduction de dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les prises est conseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.



6.4.2. Tocolytiques

Positionnement

- Les tocolytiques inhibent les contractions prématurées (jusqu'à la 34 semaine de grossesse selon le RCP), et sont utilisés lorsque la poursuite de la grossesse est estimée souhaitable pour la mère et l'enfant.
- L'impact de la tocolyse sur le pronostic néonatal n'est pas clair. Une tocolyse peut cependant être utile lorsque le temps ainsi gagné permet 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).
- Les bêta-mimétiques ont un effet relaxant sur l'utérus. Ils présentent un rapport bénéfice/risque défavorable car ils sont associés à de nombreux effets indésirables maternels.
- L'atosiban est un antagoniste de l'oxytocine utilisé par voie intraveineuse. Selon le RCP, le traitement ne doit pas dépasser 48 heures, à répéter éventuellement.
- 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 -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 -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 -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 1.6.*).

6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement 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.

Cetrorelix et ganirelix ont pour indication dans le RCP la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée (*voir 5.3.7.*).

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 (gonadoréline), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH.



Positionnement

- L'administration de clomifène dans le seul but d'augmenter la fertilité 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.**
- Kystes ovariens.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Tumeurs hormono-dépendantes.
- Insuffisance hépatique (RCP).

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.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication.**

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 bio-équivalentes de LH et de FSH.

L'urofollitropine (FSH purifiée) est extraite d'urine humaine. D'autres 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, follitropine:
 - diminution de la fertilité consécutive à une anovulation.
 - Ménotropine, follitropine, corifollitropine:
 - hyperstimulation des ovaires dans le cadre d'une procréation médicalement assistée.
 - Gonadotrophine chorionique humaine et synthétique:
 - déclenchement de l'ovulation après maturation des follicules par l'HMG 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
 - Follitropine-alfa, follitropine beta: induction de la spermatogenèse en cas de stérilité due à une oligozoospermie ou azoospermie en raison d'un hypogonadisme hypogonadotrope.
 - Corifollitropine: retard pubertaire chez des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.



- Cryptorchidie à testicules non rétractiles.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Kystes ovariens ou insuffisance ovarienne, certaines malformations des organes génitaux, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, tumeurs ou carcinomes hormono-dépendants, saignements vaginaux inexpliqués.
- Corifollitropine alpha: aussi risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Choriogonadotrophine: aussi antécédent récent de grossesse extra-utérine (au cours des 3 derniers mois) et affection thromboembolique active.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Céphalées, troubles de l'humeur.
- Ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple.
- Hyperstimulation ovarienne avec risque d'apparition de kystes ovariens avec gêne abdominale, ascite, rarement torsion ovarienne et rupture.
- Réactions allergiques.
- Urofollitropine: aussi constipation.
- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer ovarien par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées.

Précautions particulières

- Gonadotrophine chorionique: utiliser avec prudence chez les patients masculins en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les gonadotrophines sont à utiliser avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose (antécédents personnels ou familiaux, thrombophilie, obésité sévère).

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

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 et le lévonorgestrel ont des propriétés androgéniques; le désogestrel, le diénogest 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.
- La progestérone naturelle (par voie orale ou vaginale) ou un de ses dérivés (la dydrogestérone) ont pour indication le traitement de carences en progestérone (RCP), surtout dans le cadre d'une insuffisance du corps jaune ou d'une induction de l'ovulation.



- 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. Pour les femmes ayant des antécédents répétés de fausses couches, la progestérone pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de récurrence.
- Dans l'endométriose, le diénoGEST ne présente pas de plus-value par rapport aux autres progestatifs (*voir Folia de janvier 2019*).
- La progestérone par voie locale a une indication dans les mastopathies et mastodynies bénignes selon le RCP. Les preuves à l'appui sont très faibles.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (voie orale, 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.*).
- Induction d'une hémorragie de privation en cas d'aménorrhée ou de 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 au lévonorgestrel, *voir 6.2.3.2.*).
- Cancers hormonodépendants, p.ex. de l'endomètre ou de la prostate; indication spécifiée au niveau des spécialités concernées.
- Mastodynies essentielles ou associées à une mastopathie bénigne (voie transdermique).

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 inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Dydrogestérone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.
- Antécédents d'ictère idiopathique ou prurit sévère pendant la grossesse.
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance hépatique sévère et les tumeurs hépatiques sont mentionnées en tant que contre-indications dans le RCP.

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.
- Dydrogestérone et nomégestrol : méningiome (rare). Le risque n'est pas clair pour les autres progestatifs [*voir Folia de novembre 2022*].

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel par voie orale ou en DIU, lynestrérol, noréthistérone) 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

6.6.2. Voie transdermique

6.6.3. Voie vaginale

6.6.4. Voie parentérale

6.7. Antiprogestatifs

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative.

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.

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 surrénalienne.
- Asthme grave.
- Grossesse ectopique.

Effets indésirables

- Saignements vaginaux et contractions utérines.
- Troubles gastro-intestinaux, rash.

Grossesse et allaitement

- **L'allaitement est une contre-indication.**

Interactions

- La mifépristone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).



6.8. Lactation et hyperprolactinémie

Positionnement

- *Stimulation de la lactation*
 - La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). L'utilisation de dompéridone pour favoriser la lactation n'a pas d'effet prouvé chez les mères d'enfants nés à terme. Chez les mères d'enfants prématurés, des données suggèrent un effet limité dans certains cas spécifiques et à court terme. De nombreuses incertitudes subsistent et il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT (). Pour le métoclopramide, le rapport bénéfice/risque est défavorable dans cette indication: son efficacité est incertaine et il y a des risques pour la mère et l'enfant (*voir Folia de novembre 2017*).
- *Suppression de la lactation*
 - La bromocriptine et la cabergoline, des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, ont pour indication la suppression de la lactation dans le RCP. 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 (*voir Folia de novembre 2014*), 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. Si nécessaire on aura recours à un analgésique tel que le paracétamol ou un AINS.
- *Hyperprolactinémie*
 - Dans l'hyperprolactinémie, on utilise la cabergoline et le quinagolide (qui n'est pas un dérivé de l'ergot). Le quinagolide n'est plus disponible depuis juin 2024.

Indications (synthèse du RCP)

- Cabergoline: suppression de la lactation et hyperprolactinémie.
- Quinagolide: hyperprolactinémie.

Contre-indications

- Cabergoline: psychose, affections cardio-vasculaires sévères; fibrose pulmonaire ou valvulopathie, ou antécédents; hypertension non contrôlée; hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie.
- Quinagolide: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension orthostatique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Comportement compulsif, p.ex. jeux pathologiques [*voir Folia de mars 2019*] 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 rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée, spasmes vasculaires, hallucinations, réactions psychotiques.

Grossesse et allaitement

- Bromocriptine en cabergoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Cependant, il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'emploi à long terme de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Quinagolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



Interactions

- La cabergoline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

6.9. Médicaments utilisés dans les fibromes

Les analogues de la gonadoréline, la buséreléline, la goséreléline et la triptroline (voir 5.3.6.) peuvent être utilisés en préopératoire dans le traitement des fibromes utérins.

L'ulipristal (voir 6.9.1.) est utilisé comme traitement séquentiel dans le traitement des fibromes en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie.

Le rélugolix en association (voir 6.9.2.) est utilisé dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et de l'endométriose.

6.9.1. Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone.

Pour l'usage dans la contraception d'urgence, voir 6.2.4..

Positionnement

- Dans la prise en charge des fibromes chez les femmes non éligibles à la chirurgie, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation prolongée d'ulipristal est défavorable [voir Folia de juin 2021]. Les indications dans le RCP ont été restreintes en raison du risque d'atteintes hépatiques graves, ayant parfois nécessité une transplantation (voir Folia de juin 2021). Il n'a pas été possible de déterminer quels étaient les facteurs de risque de ces atteintes. Des alternatives médicamenteuses plus sûres sont disponibles.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Saignements vaginaux inexpliqués; cancer de l'utérus, de l'ovaire, du col utérin et du sein.
- Insuffisances hépatiques (RCP).

Effets indésirables

- Aménorrhée, épaissement de l'endomètre, gonflement douloureux des seins, kystes ovariens, douleurs pelviennes, fatigue, prise de poids.
- 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 et l'allaitement.

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.

6.9.2. Associations à base d'antagoniste de la gonadoréline

Le rélugolix est un antagoniste des récepteurs de la gonadoréline freinant la libération de LH et de FSH et abaissant ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone. Il est proposé ici en association avec l'estradiol et la noréthistérone qui permettent de "contrer" les effets indésirables liés à la baisse excessive d'estrogènes.

Il existe aussi en monopréparation pour le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé (*voir 5.3.7*).

Positionnement

- Dans le traitement des fibromes, la place du rélugolix + estradiol + noréthistérone par rapport aux autres options thérapeutiques (médicamenteuses ou chirurgicales) n'est pas encore claire, surtout à long terme. Après 1 an de traitement, des données limitées montrent un maintien de l'efficacité sans problèmes de sécurité supplémentaires (*voir Informations récentes août 2022*).
- Endométriose: l'association n'a pas été comparée à d'autres traitements. Elle est efficace par rapport au placebo pour diminuer la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non-menstruelles. On ignore si l'effet se maintient au-delà de 6 mois (*voir Nouveautés médicaments janvier 2024*).
- Après au moins un mois d'utilisation, l'efficacité contraceptive de l'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est assurée, et aucune méthode contraceptive supplémentaire ne doit être utilisée.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
- Traitement des symptômes de l'endométriose chez les femmes ayant reçu un traitement médical ou chirurgical.

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Ostéoporose.
- Tumeurs hépatiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, saignements utérins, irritabilité, alopecie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, kystes mammaires, diminution de la libido et dyspepsie.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Interactions des estrogènes (dus à la présence d'estradiol) et des progestatifs (dus à la présence de noréthistérone): *voir 6.2.1*).
- L'utilisation concomitante avec une contraception hormonale est contre-indiquée.
- Le rélugolix est un substrat de la P-gp, avec un potentiel d'interactions avec les inhibiteurs et les



inducteurs de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

- Selon le RCP, la co-administration d'inhibiteurs de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*) n'est pas recommandée.

Précautions particulières

- La contraception hormonale doit être interrompue avant le début du traitement, l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale étant contre-indiquée. Une contraception non hormonale doit être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement pour assurer une contraception adéquate.



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, en plus de l'approche non médicamenteuse, on parvoie aussi des médicaments (surtout la desmopressine, voir 5.5.2.).

7.1. Troubles de la fonction vésicale

Positionnement

- Des mesures hygiéniques (restriction hydrique le soir, perte de poids en cas d'obésité) sont classiquement recommandées. Les mesures non médicamenteuses telles que l'entraînement vésical et le renforcement des muscles pelviens sont associées à une amélioration de l'incontinence urinaire dans plusieurs études contrôlées.
- *Instabilité vésicale avec incontinence (syn. incontinence d'urgence ou impériosité urinaire) ou sans incontinence*
 - L'entraînement vésical s'est révélé efficace dans le cadre d'études contrôlées et ses effets indésirables sont minimes. Son rapport bénéfice/risque est donc positif.
 - Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste; l'efficacité des différents anticholinergiques est comparable, et l'effet placebo est important. Ils ne semblent pas plus efficaces que l'entraînement vésical et présentent un risque significatif d'effets indésirables.
 - Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques. De rares effets indésirables cardiovasculaires (hypertension, AVC) ont été décrits [voir *Folia de décembre 2016* et *Folia de janvier 2019*].
 - La toxine botulique (voir 10.8.) a une efficacité similaire à celle des anticholinergiques pour réduire le nombre moyen d'épisodes d'incontinence par impériosité, mais elle est associée à une incidence plus élevée de troubles de la fonction vésicale et d'infections des voies urinaires. Compte tenu de ce rapport bénéfice/risque, l'utilisation de la toxine botulique est limitée aux cas de dysfonction vésicale résistants au traitement.
- *Incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)*
 - Les exercices de renforcement du plancher pelvien se sont révélés efficaces, dans le cadre d'études cliniques, pour traiter l'incontinence d'effort. Étant associés à peu d'effets indésirables, ces exercices sont donc considérés comme la base de la prise en charge. Les traitements médicamenteux ont peu de place dans cette indication en raison de leur efficacité limitée et du risque élevé d'effets indésirables.
 - La duloxétine (un antidépresseur, voir 10.3.2.2.) a une efficacité limitée et provoque fréquemment des effets indésirables. Son rapport bénéfice/risque est donc négatif. 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 parasymphicomimétique, a pour indication le traitement de l'atonie vésicale dans le RCP, mais son efficacité est limitée et ses effets indésirables fréquents. Des études montrent que les α -bloquants utilisés dans l'atonie vésicale augmentent la quantité d'urine excrétée et réduisent le résidu vésical, mais ils n'ont aucun effet sur la contractilité de la vessie. 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, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Mirabégron: hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, propivérine, solifénacine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: effets anticholinergiques périphériques et centraux (*voir Intro.6.2.3.*), en particulier chez les personnes âgées (risque de troubles cognitifs, constipation, rétention urinaire et vertiges). Avec l'oxybutynine par voie orale, le risque de sécheresse buccale est plus important que celui lié à l'usage de l'oxybutynine par voie transdermique ou à l'usage des anticholinergiques plus récents.
- Oxybutynine: aussi somnolence très fréquente.
- Oxybutynine par voie transdermique: aussi des réactions cutanées.
- 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.*).
- La desfésotérodine, la fésotérodine, l'oxybutynine et la solifénacine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La toltérodine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, mirabégron, oxybutynine, propivérine, solifénacine et toltérodine: étant donné que ces médicaments ciblent surtout les personnes de plus de 50 ans, leur sécurité d'utilisation pendant la grossesse est très peu documentée. Il n'est donc pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse.



Précautions particulières

- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables des anticholinergiques.
- Mirabégron: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale ou hépatique (voir RCP); un contrôle de la pression artérielle est recommandé en début de traitement et régulièrement pendant le traitement [voir *Folia de janvier 2016* et *Folia de janvier 2019*].

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 (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.), surtout nausées, baisse d'appétit et perte de poids; aussi constipation, sécheresse buccale, somnolence, tendance suicidaire, céphalées et hémorragies; symptômes de sevrage à l'arrêt brutal du traitement (p.ex. tremblements, vertiges, nausées, diarrhée).

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation au cours du premier et deuxième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Concernant son utilisation pendant le troisième trimestre, les données sont contradictoires: utilisée en fin de grossesse, la duloxétine pourrait majorer le risque d'accouchement prématuré et d'hémorragie de la délivrance [voir *Folia de mai 2020*].
- Problèmes chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement par un ISRS ou certains autres antidépresseurs:
 - troubles respiratoires, difficultés pour téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire.

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 1c. dans Intro.6.3*).

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.



Indications (synthèse du RCP)

- Rétention urinaire postopératoire.
- Atonie vésicale en cas de troubles neurologiques.
- Traitement complémentaire en cas de revalidation de la fonction vésicale.

Contre-indications

- Obstruction urogénitale ou gastro-intestinale, asthme.

Effets indésirables

- Stimulation cholinergique (nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension).

7.2. Troubles mictionnels de l'homme

Positionnement

- Les troubles mictionnels chez l'homme varient souvent dans le temps, raison pour laquelle une attitude expectative peut être proposée. Chez bon nombre de patients, il suffit de donner des conseils généraux tels que éviter un apport trop élevé en liquides, arrêter de fumer ou traiter la constipation, et expliquer que l'effet des médicaments n'est que symptomatique.
- Les thérapies comportementales peuvent aider à réduire le nombre de mictions.
- Les α -bloquants ont surtout été étudiés dans le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de l'hypertrophie de la prostate. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques; le bénéfice apparaît au cours du premier mois. Les différents α -bloquants ont probablement la même efficacité; ils n'influencent pas le volume prostatique.
- Les inhibiteurs de la 5α -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 à l'échographie), ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire. A l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.
- α -bloquant + inhibiteur de la 5α -réductase: avec une telle association, le bénéfice sur les symptômes urinaires est seulement statistiquement significatif, par rapport au placebo, en cas de forte augmentation du volume prostatique (> 40 ml). Par rapport à une monothérapie par α -bloquant, l'association réduit le risque de progression des symptômes, de rétention aiguë et le recours à la chirurgie. L'effet de cette association sur la qualité de vie n'est pas documenté. Le risque d'effets indésirables est plus élevé avec l'association. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajustement posologique.
- Solifénacine (un anticholinergique, voir 7.1.1.) + tamsulosine: des études ont évalué si cette association apportait une valeur ajoutée par rapport aux α 1-bloquants en monothérapie, mais les résultats sont contradictoires. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajuster 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 ayant également pour indication la dysfonction érectile (voir 7.3.1.).
- 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 -bloquants; dans d'autres études aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.
- Un traitement invasif, comme la chirurgie, est souvent nécessaire en cas de réponse insuffisante à la prise en charge médicamenteuse ou en cas de symptômes sévères ou de complications.



7.2.1. Alpha-bloquants

Les α -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 [voir *Folia de janvier 2017*] 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.
- Les alpha-bloquants (surtout la tamsulosine), sont parfois utilisés *off label* dans les coliques néphrétiques pour accélérer l'élimination des lithiases. Certaines études rapportent une efficacité pour les lithiases de plus de 5 mm.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate.
- Térzosine: également hypertension.

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.
- Alfuzosine, tamsulosine : insuffisance hépatique sévère (RCP).

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 hypotonique peropératoire (*Floppy Iris Syndrome*) lors d'une opération de la cataracte.
- 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.
- L'alfuzosine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La silodosine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La tamsulosine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. 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.

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 *off-label*, 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 chez la partenaire.**
- Dutastéride: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Effets antiandrogéniques: troubles sexuels fréquents et rarement irréversibles (troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation), gynécomastie. Douleur testiculaire.
- Prise de poids; rash.
- Troubles dépressifs, idées suicidaires [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*].
- Il existe une controverse concernant le risque accru de tumeurs prostatiques de haut grade dans les études observationnelles. 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 les 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.

7.2.3. Associations

Positionnement

- Voir 7.2.

Contre-indications

- **Combodart: Grossesse chez la partenaire.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Grossesse et allaitement

- Le dutastéride est tératogène. Il est donc recommandé aux hommes prenant ce produit d'utiliser un préservatif en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible de l'être. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler de médicaments à base de dutastéride.

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.

7.3. Troubles de l'érection

Positionnement

- Les mesures non médicamenteuses, telles que l'arrêt du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité, la modération de la consommation d'alcool et l'exercice physique, ont un effet positif sur la dysfonction érectile.
- Les troubles de l'érection peuvent parfois être d'origine médicamenteuse. Parmi les médicaments associés à des dysfonctions érectiles, citons les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (même à faibles doses), les antidépresseurs, les antipsychotiques et certains antihypertenseurs (par exemple les bêta-bloquants et les antagonistes du calcium).
- En cas de dysfonction érectile d'origine principalement psychogène, il est conseillé d'informer le patient et de lui prodiguer des conseils, en l'orientant si nécessaire vers un sexologue. Un traitement médicamenteux peut être utile en traitement d'appoint de courte durée.
- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont efficaces dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine principalement somatique.
- Les injections intracaverneuses et les applications locales d'alprostadil doivent être réservées à certaines pathologies urologiques.
- La yohimbine est utilisée depuis longtemps dans les troubles de l'érection, mais son efficacité n'a pas été prouvée dans cette indication.

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 -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.
- Avanafil: aussi insuffisance rénale sévère.
- Avanafil, sildénafil, vardénafil: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

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.



- 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 -bloquants ou le riociguat (*voir aussi la rubrique "Contre-indications"*); aussi en association avec l'alcool.
- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 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 ou de troubles dégénératifs héréditaires de la rétine n'est pas établie.
- Certaines sources conseillent d'interrompre le traitement trois jours avant une intervention chirurgicale pour limiter le risque d'hypotension lors de l'anesthésie.

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.

7.3.2. Yohimbine

Positionnement

- *Voir 7.3.*

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Elévation de la pression artérielle.
- Effets indésirables neurologiques et tachycardie à doses élevées.

7.3.3. Alprostadil

L'alprostadil (prostaglandine E) 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.

7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

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 hypocitraturie.
- La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ayant l'éjaculation prématurée comme (unique) indication dans le RCP. Son rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est pas clair [voir *Folia de janvier 2022 et 10.3.*].
- Le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est proposé pour indication dans le RCP le ralentissement de la progression des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte [voir *Folia de novembre 2016.*].
- *Vaccinium macrocarpon* (extrait sec de jus de canneberge) est proposé en prévention des cystites récidivantes chez les femmes. Les preuves de son efficacité sont contradictoires.

Contre-indications

- *Arctostaphylos uva-ursi*: insuffisance rénale.
- Dapoxétine: cardiopathie sévère, antécédents de syncope, de troubles bipolaires ou de dépression sévère.
- Tolvaptan: hypovolémie, hypernatrémie, insuffisance hépatique (RCP).
- L'association acide citrique/citrate: insuffisance rénale sévère (RCP).
- *Vaccinium macrocarpon*: affection rénale.

Effets indésirables

- *Arctostaphylos uva-ursi*: troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Dapoxétine: ceux des ISRS (voir *Intra.6.2.4. et 10.3.1.*); en outre, hypotension orthostatique, syncope.
- Tolvaptan: soif, sécheresse de la bouche, polyurie sévère, pollakiurie, hypernatrémie, hépatotoxicité.
- *Vaccinium macrocarpon*: troubles gastro-intestinaux et éruption cutanée.

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.*).
- Dapoxétine: 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 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- *Vaccinium macrocarpon*: risque de saignements en cas d'association avec un anticoagulant; risque de diminution d'efficacité des traitements immunosuppresseurs ou chimiothérapeutiques.

Grossesse et allaitement

- *Arctostaphylos uva-ursi*, sels de citrate, tolvaptan et *vaccinium macrocarpon*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



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.



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 au point 9.1.

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

Positionnement

- *Fièvre*
 - La fièvre en soi ne doit pas nécessairement être traitée. Ceci s'applique également chez l'enfant.
 - Les antipyrétiques n'influencent pas la survenue ou l'évolution des convulsions fébriles [voir *Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2018*].
 - Le paracétamol (voir 8.2.1.) et l'ibuprofène (voir 9.1.) ont une activité antipyrétique comparable. Le paracétamol par voie orale (voir 8.2.1.) a une balance bénéfice/risque très favorable pour le traitement de la fièvre.
 - Chez les enfants fébriles, à risque de déshydratation (par ex. à cause de vomissements ou de diarrhées), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène vu le risque d'insuffisance rénale aiguë (voir *Folia de mai 2018*). Veiller à une bonne hydratation est donc judicieux en cas d'utilisation d'ibuprofène chez un enfant.
 - L'ibuprofène, et probablement d'autres AINS, peuvent masquer les symptômes d'une infection sous-jacente, notamment dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté ou de complications bactériennes de la varicelle (voir *Folia de juillet 2020*).
 - L'administration combinée ou alternée de paracétamol et d'ibuprofène a un effet antipyrétique légèrement plus important que la monothérapie par paracétamol, mais la différence ne semble pas cliniquement pertinente.
 - L'acide acétylsalicylique (voir 8.2.2.) n'a qu'une place très limitée 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.
 - Le métamizole a une activité antipyrétique mais n'est, suivant le RCP, pas un médicament de première intention dans le traitement de la fièvre, ce qui est logique compte tenu de ses effets indésirables.
- *Douleur*
 - Il existe différentes classifications de la douleur.
 - En fonction du mécanisme sous-jacent:
 - nociceptive (douleur due à une lésion ou à un risque de lésion des tissus non nerveux et déclenchée par l'activation des nocicepteurs). Si la douleur se situe au niveau de la peau, des os, des muscles ou du tissu conjonctif, on parle d'une *douleur somatique*; si elle se situe au niveau des organes creux tels que l'estomac, l'intestin, le cœur et les uretères, on parle d'une *douleur viscérale*.
 - neuropathique (douleur due à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel).
 - nociplastique (douleur qui survient du fait d'une nociception altérée sans que l'on ait - encore - de preuve en faveur d'un dommage tissulaire réel ou de preuve en faveur d'une lésion ou



d'une maladie du système nerveux). Dans la nouvelle classification ICD-11, la « douleur nociplastique » serait classée comme « douleur primaire chronique ».

- En fonction de sa durée: douleur aiguë (moins de 3 mois) vs douleur chronique (plus de 3 mois).
- En fonction de l'affection (p.ex. douleur d'origine cancéreuse vs douleur d'origine non cancéreuse, douleur inflammatoire vs douleur mécanique).
- *Douleur nociceptive somatique aiguë*
 - En cas de douleur aiguë, l'important est d'en identifier la cause et d'instaurer un traitement causal, sans que cela ne retarde l'instauration d'un traitement antalgique adéquat, pour une question de confort, mais également pour éviter l'évolution vers une douleur chronique.
 - Dans la douleur nociceptive somatique aiguë, l'administration de paracétamol a un rapport bénéfice/risque favorable (*voir 8.2.1.*). Le risque d'effets secondaires graves est moindre avec le paracétamol qu'avec les autres analgésiques, tels que les AINS, surtout chez les personnes âgées.
 - Acide acétylsalicylique: sa place exacte (*voir 8.2.2.*) dans la douleur aiguë n'est pas claire: le rapport bénéfice/risque est plutôt négatif et sa plus-value éventuelle par rapport au paracétamol n'est pas prouvée.
 - AINS: les AINS ont un effet antalgique démontré mais ils peuvent donner lieu à des effets indésirables graves, surtout chez les personnes à risque (*voir 9.1.*). Si un AINS à faible dose ne suffit pas, la dose peut être augmentée ou associée à du paracétamol sur une courte durée.
 - Le métamizole est un médicament qui peut être utilisé, selon le RCP, dans le traitement de la douleur lorsque les autres traitements analgésiques sont contre-indiqués. Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et est aussi utilisé pour les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole expose à des risques d'effets indésirables rares mais graves (agranulocytose, lésions hépatiques et saignements gastro-intestinaux). Il peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS (*voir Folia de février 2024*).
 - En cas d'effet insuffisant du paracétamol ou des AINS, un opioïde peu puissant tel que le tramadol (*voir 8.3.*) est une option thérapeutique. La codéine a des effets indésirables fréquents et son efficacité est peu documentée dans la douleur aiguë. La durée d'utilisation de n'importe quel opioïde doit être aussi courte que possible en raison du risque de dépendance qu'ils entraînent. Un opioïde puissant peut être envisagé en dernier recours si la douleur n'est pas suffisamment soulagée par les autres analgésiques et si elle impacte la qualité de vie du patient.
 - Les associations fixes de tramadol (ou de codéine) et paracétamol limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et, en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.
 - Pour les douleurs musculosquelettiques traumatiques (autres que lombaires - voir ci-dessous), les mesures non pharmacologiques ou les AINS locaux ont l'avantage d'entraîner un risque faible d'effets indésirables. Si la douleur n'est pas trop intense et qu'un traitement systémique s'avère nécessaire, le paracétamol en tant qu'analgésique a un rapport bénéfice/risque favorable. Il n'est pas prouvé que les opioïdes procurent une analgésie plus puissante que les AINS oraux pour la plupart des douleurs aiguës musculosquelettiques et traumatiques.
 - Le traitement des douleurs lombaires aiguës non compliquées repose, selon la recommandation du KCE, en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques: rassurer le patient, l'informer de la cause de la lombalgie (généralement bénigne) et l'encourager à rester physiquement actif en continuant ses activités physiques du mieux qu'il peut. Une prise en charge médicamenteuse n'est recommandée qu'en deuxième intention par le KCE. Pour les lombalgies aiguës avec ou sans douleur radiculaire, des AINS par voie orale sont proposés quand le paracétamol est insuffisant, en tenant compte des effets secondaires et du profil du patient. La place des opioïdes dans le traitement des lombalgies est limitée [*voir Folia de février 2018, Folia de février 2019 et Folia d'octobre 2023*].
 - En cas de douleur due à une arthrite aiguë, le repos et des AINS sont indiqués.
 - 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 s'avèrent efficaces. Le paracétamol a moins de risque d'effets indésirables graves que les AINS et l'aspirine.

- Pour la prise en charge de la crise aiguë de migraine, voir 10.9.
- *Douleurs nociceptives viscérales aiguës*: un effet est bien documenté pour les AINS et les opioïdes dans la colique néphrétique et les 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).
- La *douleur neuropathique aiguë*, comme celle d'une sciatique par exemple, peut avoir des composantes de douleur inflammatoire qui répondent au même traitement que celui de la douleur nociceptive somatique aiguë.
- *Douleur nociceptive chronique*
 - Voir guide pratique du WOREL.
 - La douleur chronique fait l'objet d'un diagnostic précis, d'une évaluation biopsychosociale approfondie, d'un suivi médical rapproché et de réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale de la douleur et s'intègre dans une approche pluridisciplinaire. Une approche kinésithérapeutique ainsi que le maintien d'une bonne posture peuvent aider. Il est conseillé au patient de conserver une activité physique afin de diminuer le risque d'invalidité à long terme.
 - Dans la douleur chronique, l'administration d'analgésiques selon un schéma fixe, sans attendre que la douleur ne réapparaisse, est souvent proposé.
 - Un analgésique donnant peu d'effets secondaires et ne présentant pas de risque d'addiction peut être initié. Par exemple le paracétamol peut être proposé jusqu'à 1 g 3 à 4 x 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 de dépendance à l'alcool, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale [voir Folia d'avril 2011 et Folia d'avril 2015]. Les étapes suivantes sont les mêmes qu'en cas de douleur nociceptive somatique aiguë. En cas de douleur aspécifique chronique le guide pratique du WOREL opte pour un AINS.
 - L'utilisation des associations fixes présente une probabilité plus élevée d'effets indésirables (voir Folia de juin 2023) et un risque accru en cas d'intoxication.
 - L'utilisation chronique d'analgésiques ne provoque probablement pas de néphropathie, mais la prudence reste de mise, surtout à fortes doses.
 - La place des opioïdes puissants (voir 8.3.) dans la prise en charge de la *douleur chronique chez les patients non cancéreux* est très limitée [voir Folia de septembre 2016]. Il n'existe aucune preuve scientifique de leur plus-value en traitement prolongé (plus de 3 mois). Une évaluation biopsychosociale approfondie, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'avèrent nécessaires dans ce contexte (voir Folia de juillet 2023). Une grande prudence s'impose, en particulier chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, de comorbidité psychique ou d'alcoolisme.
 - En ce qui concerne l'*arthrite chronique*, voir 9.2.. Le traitement repose sur différents types de médicaments: le traitement de fond de la maladie, les analgésiques et AINS, et les corticostéroïdes. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour contrôler les poussées aiguës. Ils ont un effet rapide sur les douleurs et les gonflements articulaires, mais ne servent pas à traiter la douleur en soi.
 - En ce qui concerne la *douleur chronique dans l'arthrose*, voir 9.4.
 - Si un traitement est jugé nécessaire dans la prise en charge des *lombalgies chroniques*, les AINS par voie orale peuvent être envisagés en tenant compte des facteurs de risque potentiels (toxicité gastro-intestinale, hépatique et cardio-rénale) ainsi que des caractéristiques du patient. Les opioïdes ne sont pas à conseiller de façon systématique dans le traitement de ces douleurs, [voir Folia de février 2018].
- *Douleurs neuropathiques chroniques*
 - Voir guide pratique du WOREL.
 - Certains antidépresseurs (amitriptyline et duloxétine, voir 10.3.) et certains antiépileptiques



(carbamazépine, gabapentine et prégabaline, voir 10.7) [voir Fiche de transparence "Prise en charge des douleurs neurogènes"] peuvent être envisagés. Le guide du WOREL propose l'amitriptyline pour le traitement de la douleur neuropathique et de la fibromyalgie. La duloxétine est quant à elle proposée pour le traitement de la neuropathie diabétique et dans une moindre mesure dans le traitement de la fibromyalgie. La gabapentine et la prégabaline peuvent être envisagées dans le traitement de la douleur neuropathique. La prégabaline peut également être envisagée dans le traitement de la fibromyalgie selon le guide pratique du WOREL. La combinaison d'un antidépresseur avec un antiépileptique semble supérieure dans les douleurs neuropathiques diabétiques où la monothérapie n'est pas assez efficace (voir Folia de janvier 2023). La gabapentine et la prégabaline sont parfois utilisées *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou radiculaires; dans ces indications leur rapport bénéfice/risque est négatif [voir Folia de février 2018].

- Le guide pratique du WOREL ne propose pas les opioïdes puissants dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Le tramadol peut être envisagé en cas d'inefficacité des autres traitements. En cas de prescription d'opioïdes, il est proposé de commencer par la dose minimale efficace et de mesurer la balance bénéfice/risque selon le patient.
- La place des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [voir Folia de décembre 2019]. Ces produits ne constituent pas un premier choix.
- **Douleur nociplastique:**
 - La prise en charge de ce type de douleur est multidisciplinaire, avec des évaluations régulières, et focalisée sur le fonctionnement du patient. La prise en charge comprend notamment une évaluation biopsychosociale et un soutien psychologique.
 - Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge globale. Les opioïdes ne sont pas proposés dans le traitement des douleurs nociplastiques.
- **Céphalées chroniques:**
 - Céphalées par surconsommation de médicaments: un usage prolongé et trop fréquent d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot de seigle) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) chez les patients souffrant fréquemment de *migraines* ou de *céphalées de tension*, peut provoquer des céphalées dues à ces médicaments. Ce type de céphalée s'installe plus rapidement avec les antimigraineux qu'avec les analgésiques [voir 10.9.1.].
 - En cas de céphalées de tension fréquentes (> 7-9 jours de maux de tête/mois), un traitement prophylactique peut être envisagé. De faibles doses d'antidépresseurs tricycliques pourraient réduire la fréquence et l'intensité des céphalées. Certaines études ont rapporté des résultats positifs avec l'amitriptyline. D'autres études suggèrent que la mirtazapine et la venlafaxine pourraient avoir une plus-value et sont considérées comme des alternatives. Il existe très peu de preuves de l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
 - En cas de crises migraineuses fréquentes, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été prouvé pour différents médicaments (voir 10.9.2.).
- **Contrôle de la douleur en soins palliatifs**
 - **Pour plus d'informations concernant les différents aspects des soins palliatifs, voir palliaguide.be.**
 - 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 non opioïde 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 prescrit en préparation magistrale (qui se conserve au moins un mois à l'abri de la lumière), 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
- 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 [*voir Tableau 8a.*].
- Quand la prise par voie orale est difficile, 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 dispositifs transdermiques à base de buprénorphine ou de fentanyl peuvent aussi être utilisés. Ils n'ont cependant qu'une place limitée en soins palliatifs, 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.
- Les douleurs osseuses en lien avec des métastases répondent souvent mal aux opioïdes. Les AINS et les corticostéroïdes sont parfois utilisés dans ce type de douleur pour leur effet analgésique. D'autres médicaments, comme le dénsumab par exemple (*voir 9.5.5.1.*), ainsi que des approches non pharmacologiques sont aussi utilisées (par exemple: kinésithérapie, physiothérapie, support émotionnel ou séances de relaxation), *voir Palliaguide.be.*
- Pour pallier la dyspnée, des preuves de faible qualité montrent un avantage pour l'utilisation d'opioïdes par voie orale ou parentérale. La morphine par voie orale ou parentérale peut être instaurée en cas de dyspnée chez les patients en soins palliatifs dès lors que l'effet des mesures étiologiques ou (non) médicamenteuses est insuffisant.
- Pour les patients souffrant de douleurs chroniques, le remboursement de certains analgésiques est possible avec le système de remboursement selon le Chapitre IV des médicaments (contrôle a priori, catégorie b, valable à vie), *voir Folia de janvier 2022.*
- En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, associés entre eux ou prescrits séparément, sont remboursables dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur.

8.2. Analgésiques non opioïdes - Antipyrétiques

Ce chapitre reprend:

- le paracétamol,
- l'acide acétylsalicylique,
- le métamizole,
- les associations.



Les AINS sont discutés au point 9.1.

8.2.1. Paracétamol

Le paracétamol possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques, mais n'a pas d'effet anti-inflammatoire.

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.2.10.*).

Positionnement

- Voir 8.1.
- En raison de sa bonne tolérance et de son profil d'innocuité favorable, le paracétamol a une balance bénéfique/risque favorable 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. Selon le profil du patient, on recommande des doses de 2 g à 4 g de paracétamol par jour selon un schéma fixe. Quelques études remettent en question l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [voir *Folia de novembre 2016* et *Folia de février 2018*]. Le WOREL considère que le paracétamol doit être envisagé seul ou en association avec les AINS chez les patients souffrant d'arthrose. Un recours systématique à l'utilisation d'AINS par voie orale ou d'opioïdes pourrait donner plus d'effets indésirables surtout chez des patients âgés.
- L'association de codéine ou de tramadol 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, insuffisance hépatique sévère (RCP, mais sur le site web.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, le paracétamol est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique).

Effets indésirables

- Rarement irritation du tractus gastro-intestinal, ce qui représente un avantage par rapport aux AINS.
- 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 20.1.1.7.*).
- 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 de wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir *Intro.6.2.11.*).



Grossesse et allaitement

- Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3 trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer la balance bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3 trimestre de la grossesse:
 - En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum.
 - En cas de fièvre lors du 3 trimestre (risque d'induction de contractions et naissance prématurée), les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques. L'utilisation de doses > à 1500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. L'utilisation de doses > à 1 500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci.
 - Dans tous les cas, l'usage de paracétamol doit se faire sur la période la plus courte possible (*voir Folia de mai 2024*).

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, la dose doit être diminuée et un intervalle 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.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11*).

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 à hautes doses n'a qu'une place très limitée dans la fièvre et la douleur à cause de sa balance bénéfice/risque défavorable (*voir 8.1*). Dans les crises migraineuses, quelques études ont montré un effet favorable (*voir 10.9.1*).
- L'acide acétylsalicylique à faibles doses a une balance bénéfice/risque bien étayée et favorable comme



antiagrégant dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Les préparations ayant pour seule indication la prévention cardio-vasculaire sont mentionnées au point 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.
- À faible dose, l'acide acétylsalicylique est également utilisé, sur bases de plusieurs études cliniques, en cas de risque élevé de pré-éclampsie (indication non reprise dans le RCP) (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).

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

- Grossesse: à hautes doses, à partir de la 20 semaine (*voir rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodéal.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Risque accru de saignement par effet systémique quelle que soit la forme d'administration ou la dose. D'après des études anciennes, l'effet de l'irritation locale gastrique peut être corrigé par la dissolution ou par une forme gastro-résistante. Une protection de la muqueuse gastrique par un IPP est proposée chez les patients à risque (*voir 3.1.*).
- 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 en cas de maladie de Widal (caractérisée par la triade asthme, polypose nasale et intolérance aux AINS); 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, tels que des saignements après extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales, et cela déjà parfois après une dose unique.
- A doses élevées: acouphènes.
- 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*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - **Doses antiagrégantes plaquettares** (jusqu'à 300 mg/jour):
 - La prise d'acide acétylsalicylique est possible pendant toute la grossesse.
 - 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 [*voir Folia d'avril 2016*].



- Il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement.
- **Doses anti-inflammatoires (≥ 500 mg/j):**

 - *Avant 20 semaines de grossesse: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation chronique de doses élevées.* La prise temporaire est probablement sûre.
 - *A partir de 20 semaines de grossesse: à déconseiller:* l'utilisation prolongée, à fortes doses a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
 - *3 trimestre: contre-indiqué: prolongation de la grossesse et du travail, fermeture prématurée du canal artériel et atteinte de la fonction rénale.*
 - *Période périnatale: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.*

- Allaitement: la prise d'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou anti-inflammatoires est contre-indiquée vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né. La prise ponctuelle d'acide acétylsalicylique ou la prise chronique à visée antiagrégante plaquettaire est possible.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie (en particulier gastro-intestinale), en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN) ou la vortioxétine, et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool.
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS.
- Acide acétylsalicylique + AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Acide acétylsalicylique et méthotrexate : risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses en oncologie. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.
- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide.
- Risque décrit 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. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11*).

8.2.3. Métamizole

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone qui agit comme antipyrétique et qui possède des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Un effet anti-inflammatoire léger est possible.

Positionnement

- Le métamizole a un profil moins intéressant que les autres analgésiques en raison de ses effets indésirables graves potentiels.
- Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et est aussi utilisé pour les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS (*voir Folia de février 2024*).



Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs sévères aiguës ou chroniques lorsque les autres traitements ne sont pas indiqués.
- Fièvre élevée ne répondant pas aux autres traitements.

Contre-indications

- 3 trimestre de la grossesse.
- Hypotension, instabilité hémodynamique (en cas d'administration intraveineuse).
- Affections hématologiques.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique grave (rarement agranulocytose).
- Réactions allergiques: asthme, réactions anaphylactoïdes voire choc anaphylactique.
- Réactions cutanées sévères, voire syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson.
- Hémorragies gastriques (rares).
- Lésions hépatiques.
- Administration intraveineuse: hypotension et irritation veineuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: **le métamizole ne peut pas être utilisé pendant le 3 trimestre de la grossesse** (diminution de la fonction rénale et constriction du canal artériel chez l'enfant).
- Allaitement: à déconseiller.

Précautions particulières

- Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et chez la personne âgée : éviter les doses élevées et réduire la posologie en cas d'utilisation prolongée étant donné que la vitesse d'élimination est réduite.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

Posologie

- À partir de 15 ans ou plus (>53 kg): 500 à 1000 mg toutes les 6 à 8 heures (max. 4000 mg par jour).

8.2.4. Associations

Les associations fixes de paracétamol et de codéine ou de tramadol sont reprises avec les opioïdes au point 8.3.2..

Positionnement

- En principe, les préparations qui ne contiennent qu'un seul principe actif ont une balance bénéfice/risque plus favorable. Les associations limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.
- L'association de doses élevées de caféine (plus de 100 mg) au paracétamol ou à un AINS pourrait apporter un effet analgésique additif. L'association à base d'aspirine et de caféine n'est plus disponible depuis avril 2023.
- L'ajout d'acide ascorbique (vitamine C) n'a pas de plus-value prouvée.
- 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.
- L'association de paracétamol à de l'ibuprofène peut augmenter le risque d'intoxication liée au paracétamol (*voir 8.2.1.*). Cette association devrait être utilisée sur une période la plus courte possible en raison du risque gastro-intestinal potentiel (dû à l'AINS qu'elle contient), *voir Folia d'octobre 2023.*



Contre-indications

- Concernant l'acide acétylsalicylique, voir 8.2.2.
- Concernant l'ibuprofène, voir 9.1.1.
- Dans le RCP de la plupart des associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications.

Effets indésirables

- Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.
- 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., 8.2.2. et 9.1.1.

Interactions

- Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.
- La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation de médicaments à long terme à haute teneur en sodium (voir Folia de mai 2023).

8.3. Opiïdes

On parle d'opiacés pour les molécules (naturelles ou semi-synthétiques) qui sont structurellement apparentées à l'opium (p.ex. la morphine). Les opioïdes (auparavant appelés "analgésiques morphiniques") regroupent toutes les molécules se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau.

Tableau 8a. Liste d'équivalence approximative des opioïdes oraux (or.), sous-cutanés (s.c.), intramusculaires (i.m.), intraveineux (i.v.) et sublinguaux (subling.) (source British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)

DE	VERS	CONVERSION
Codéine or.	Tramadol or.	Même dose
Codéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de codéine or. par 10
Codéine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de codéine or. par 30
Dihydrocodéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de dihydrocodéine or. par 10
Hydromorphone or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose d'hydromorphone or. par 3
Morphine or.	Oxycodone or.	Divisez la dose de morphine or. par 1,5
Morphine or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose de



		morphine or. par 3
Morphine or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose de morphine or. par 5
Morphine or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose de morphine or. par 15
Morphine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Buprenorfine subling.	Divisez la dose de morphine or. par 30
Oxycodone or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 3,3
Oxycodone or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 2
Tramadol or.	Morphine or.	Divisez la dose de tramadol or. par 10
Tramadol or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de tramadol or. par 30

Tableau 8b. Liste d'équivalence approximative des opioïdes transdermiques (transderm.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)

Tableau d'équivalence de la buprénorphine ~ = <i>correspond à</i>		
35 µg/h transdermique	~	84 mg/24 h morphine or.
52,5 µg/h transdermique	~	126 mg/24 h morphine or.
70 µg/h transdermique	~	168 mg/24 h morphine or.
Tableau d'équivalence du fentanyl ~ = <i>correspond à</i>		
12,5 µg/h transdermique	~	30 mg/24 h morphine or.
25 µg/h transdermique	~	60 mg/24 h morphine or.
50 µg/h transdermique	~	120 mg/24 h morphine or.
75 µg/h transdermique	~	180 mg/24 h morphine or.
100 µg/h transdermique	~	240 mg/24 h morphine or.

Pour les préparations magistrales à base de méthadone: voir 10.5.3.

Positionnement

- Au moment d'initier un traitement par opioïdes, il est important de fixer, pour chaque individu, des objectifs réalistes pour soulager la douleur et améliorer la capacité fonctionnelle du quotidien. Une évaluation régulière de la balance bénéfique/risque doit être réalisée. Il est nécessaire d'informer préalablement le patient sur les risques d'effets indésirables les plus fréquents tels que les nausées et la constipation ainsi que sur la nécessité du sevrage progressif [concernant le sevrage, voir *Folia de juin 2021*]. Le recours à des opioïdes se fait dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la



pathologie sous-jacente.

- Voir 8.1. pour la place des opioïdes dans la douleur chronique et dans le traitement de la douleur en soins palliatifs.
- L'usage d'opioïdes en dehors du contexte des soins palliatifs a énormément augmenté au cours des dernières années. Dans certains pays, on parle d'une véritable "crise des opioïdes" en raison de la forte augmentation de la mortalité qui en résulte.
- Les opioïdes peuvent être classés suivant leur pouvoir antalgique:
 - *Opioïdes peu puissants*: codéine, dihydrocodéine, tramadol.
 - *Opioïdes de puissance modérée*: péthidine, tilidine.
 - *Opioïdes puissants*: buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, sufentanil, 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, sufentanil, 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 (sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale) peut toutefois être utilisée 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 dispositifs transdermiques à base de buprénorphine.
- En cas d'analésie insuffisante, en présence d'effets indésirables graves ou de changement de voie d'administration, 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. La rotation des opioïdes n'est pas sans risques et, en cas de doute, l'avis d'un expert est utile. 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*]. Dans ce contexte, une évaluation biopsychosociale approfondie au préalable, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont particulièrement nécessaires afin de ré-évaluer la balance bénéfice/risque. Il est nécessaire de fixer des objectifs réalistes en début de traitement afin de soulager la douleur et d'améliorer la capacité fonctionnelle dans la vie quotidienne du patient. Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas contrôlée par un traitement opioïde, il convient de vérifier la nécessité de sa poursuite et d'envisager éventuellement un sevrage. Si un opioïde est quand même utilisé, les directives recommandent de limiter la durée du traitement à 3 mois, de limiter la dose à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour, et d'éviter une augmentation de la dose à ≥ 90 mg. Pour éviter les symptômes de sevrage, il est conseillé d'arrêter progressivement les opioïdes à l'aide de schémas de sevrage (voir aussi les modules e-learning dans notre Auditorium: "*Consommation d'opioïdes et douleur chronique*" et "*Sevrage progressif des opioïdes*", et *Folia de juin 2021*).
- 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.). Les effets indésirables et le risque de dépendance des opioïdes concernent également la codéine. 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. Une courte durée de traitement en cas de douleur aiguë diminue probablement ces risques (*voir Folia de mars 2023*).

- 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 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 est peu étayée. Certains pays, comme par exemple les Etats-Unis et les Pays-Bas, privilégient plutôt de faibles doses d'un opioïde puissant.
- Le fentanyl et la buprénorphine sont disponibles sous forme de dispositifs transdermiques. Ils ont uniquement la douleur chronique comme indication (RCP). L'utilisation de ces systèmes n'est logique qu'en cas de douleur stable, car les concentrations plasmatiques et l'effet ne se modifient que très lentement lors de la mise en place ou du retrait du système transdermique, ou encore lors de son remplacement pour adapter la dose. L'état d'équilibre n'est atteint qu'après plus de 36 heures. Une augmentation de la dose avant l'état d'équilibre ne sera dès lors pas préconisée.
- Le sufentanil sublingual a, comme indication dans le RCP, les douleurs modérées à sévères. Il s'agit d'un morphinique puissant dont l'usage est réservé au milieu hospitalier pour une durée très brève (RCP) en raison du risque de dépression respiratoire.
- 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 (DSM-V), (*voir 10.5.3.*).
- Les opioïdes utilisés spécifiquement dans le cadre de l'anesthésie sont repris au point 18.1.2..
- La teinture de *Papaver somniferum* (teinture d'opium brut) a comme indication dans le RCP, sans études spécifiques, le traitement des diarrhées sévères et réfractaires de l'adulte (*voir 3.6.6.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne suffisent pas.
- Méthadone et buprénorphine: également utilisées comme traitement de substitution en cas de dépendance aux opioïdes (*voir 10.5.3.*).

Contre-indications

- Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma; pression intracrânienne accrue; patients à risque d'iléus paralytique.
- Buprénorphine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Codéine: aussi chez les métaboliseurs ultrarapides au niveau du CYP2D6 (*voir Intro.6.3.*); femmes allaitantes; enfants et adolescents jusqu'à 18 ans en cas d'usage comme analgésique après une tonsillectomie; après une adénoïdectomie dans le cadre d'une apnée du sommeil; sur le site [Web geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl), la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Hydromorphone: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone: aussi facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Morphine: aussi affection hépatique aiguë (RCP).
- Péthidine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Tapentadol: est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique sur le site [Web geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).
- Tramadol: aussi épilepsie non contrôlée; insuffisance hépatique (RCP).

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 ou l'alcool.
- 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.
- Troubles œsophagiens.
- 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, y compris les opioïdes peu puissants. En cas d'arrêt de traitement, le dosage doit diminuer de manière progressive [voir *Folia de juin 2021*].
- **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, syndrome sérotoninergique; 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.*).
- Sufentanil: bradycardie.

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 symptômes de sevrage en cas d'utilisation chronique par la mère.**
- L'utilisation d'opioïdes pendant la grossesse pourrait être associée à une **faible augmentation du risque de troubles neuropsychiatriques chez l'enfant**. Ce risque est augmenté lors d'une consommation plus longue, de la prise d'une dose plus élevée ou lors de la prise de plusieurs opioïdes.
- En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, voir *Folia de décembre 2006 et Folia de juin 2023*.
- Allaitement: l'utilisation d'opioïdes peut être envisagée avec prudence.

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 (notamment les benzodiazépines) ou avec l'alcool [voir *Folia de janvier 2019*].
- 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.*).
- Sufentanil: augmentation du risque de bradycardie et d'hypotension en cas d'utilisation concomitante de bêta-bloquants ou d'antagonistes du calcium.
- La codéine (prodrogue) 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. Le tramadol est aussi un substrat du CYP2B6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le fentanyl est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La morphine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'oxycodone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le sufentanil est un substrat du CYP3A4 (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. Un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont nécessaires.
- Aussi bien le myosis que la mydriase sont des signaux d'alarme dans les intoxications. Le myosis indique un surdosage dans une situation aiguë mais peut être absent en cas d'intoxication chez les consommateurs chroniques. En cas de surdosage aigu avec dépression respiratoire sévère et manque d'oxygène, une mydriase peut se produire.
- 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 d'origine européenne), 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*]. La méthylalntrexone (voir 8.4.) peut également être utilisée. Dans l'association fixe oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.), la naloxone est ajoutée afin de lutter contre la constipation induite par l'oxycodone: sa supériorité par rapport à un traitement laxatif classique n'est toutefois pas prouvée.
- Dispositifs transdermiques: il est très important de suivre correctement les modalités pratiques telles que décrites dans le RCP. Des effets indésirables graves ont été rapportés suite à un usage inapproprié, même avec les patchs usagés d'opioïdes, chez des enfants p.ex. [voir *Folia de septembre 2012*]. L'absorption transdermique augmente en cas de fièvre, de transpiration abondante et d'exposition à des sources de chaleur (p.ex. douche, bouillotte). Il se peut que chez les patients maigres, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl doivent déjà être remplacés après 48h (au lieu de 72h). Chez les patients cachectiques, la durée de l'effet est assez imprévisible. Les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés selon les RCPs [voir *Folia de septembre 2012 et Folia de décembre 2019*]. Pour les patchs matriciels actuels



(tous les patchs de fentanyl et de buprénorphine en Belgique), le découpage ne pose probablement aucun problème, mais des incertitudes subsistent à ce sujet, et cela reste un usage « *off-label* ». En cas de dommage, ils ne peuvent pas être appliqués.

- Pour les patchs usagés, il est demandé aux patients de les replier fermement en deux de sorte à ce que la face adhésive colle sur elle-même et de les conserver dans leur emballage d'origine. Il est conseillé de les conserver dans un endroit sécurisé (hors de la portée des enfants notamment) et de les ramener en pharmacie afin qu'ils soient éliminés correctement. Cela permet d'éviter tous risques d'accidents et de mésusage.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).

8.3.1. Préparations simples

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 terme d'innocuité.
- En cas d'effet insuffisant du paracétamol, de la codéine est parfois associée pendant une courte période à une dose suffisante (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par dose); 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/paracétamol et tramadol/dexkétoprofène ont montré, dans quelques études, une antalgie plus efficace par rapport à leurs composants en monothérapie (*voir Folia de février 2019*). Les composants de ces deux associations ont des demi-vies différentes ce qui influence leur effet antalgique. Selon le RCP, l'association tramadol/dexkétoprofène a comme seule indication le traitement à court terme de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.
- Il existe des associations fixes de naloxone avec l'oxycodone.
 - L'association d'oxycodone + naloxone a pour objectif, selon le RCP, 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 ("*restless legs syndrome*"); les opioïdes ont un rapport bénéfice/risque discutable dans cette indication [*voir Folia de février 2015*].
 - Vu la présence d'un antagoniste opioïde dans cette association, elle n'est pas destinée à être utilisée en même temps qu'un autre opioïde.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, 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 aux AINS et le risque de constipation, confusion et sédation



dues aux opioïdes sont augmentés.

- Contre-indication pour les médicaments contenant de la codéine: insuffisance rénale (RCP).
- Pour certaines associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.

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 janvier 2015*] a comme indication dans le RCP le traitement de la constipation liée aux opioïdes, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet analgésique de l'opioïde. L'efficacité de la méthyl-naltrexone est limitée et sa supériorité par rapport aux laxatifs classiques n'est pas prouvée. Un effet indésirable fréquemment retrouvé chez les patients est celui des douleurs abdominales.
- Le nalméfène est indiqué dans le RCP dans l'alcoolisme (voir 10.5.1.).
- La naloxone (voir 20.1.1.8.) 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.). La naltrexone, en association à la bupropione, a la prise en charge de l'obésité comme indication dans le RCP mais le bénéfice/risque de cette association est négatif (voir 20.2.3.).

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.



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

Les AINS ont un effet inhibiteur sur les enzymes cyclo-oxygénases (COX): la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), qui joue un rôle dans la formation des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, et la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), qui intervient notamment dans la synthèse des prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique.

Positionnement

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques (*voir 8.1.*), anti-inflammatoires, et aussi antiagrégantes pour certains AINS non sélectifs.
- Bien que l'acide acétylsalicylique, discuté dans un autre chapitre (*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 dans ce chapitre-ci.
- Les effets indésirables des AINS sont fréquents (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Les AINS sont généralement classés en deux groupes, les AINS non sélectifs (ns-NSAID) et les inhibiteurs sélectifs de COX-2, également appelés AINS COX-2 sélectifs ou COXIBS (célécoxib, étoricoxib, et parécoxib), bien que la sélectivité ne soit pas absolue.
- Les AINS COX-2 sélectifs exercent un effet anti-inflammatoire comparable à celui des AINS non sélectifs. Ils induisent moins fréquemment des symptômes de dyspepsie et le risque de complications gastro-intestinales sévères est un peu moins élevé qu'avec la plupart des AINS non sélectifs, mais ils entraînent probablement une augmentation plus importante du risque de problèmes cardio-vasculaires (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Le risque de complications gastro-intestinales dépend du type d'AINS mais également de sa dose, de l'âge du patient (>60 ans), et de la présence ou non d'antécédents d'ulcères.
- Bien que les AINS non sélectifs inhibent l'agrégation plaquettaire de manière variable, seul l'acide acétylsalicylique (à faible dose) a un effet favorable prouvé dans la prévention cardio-vasculaire. Les AINS COX-2 sélectifs n'ont pas d'effet antiagrégant plaquettaire cliniquement significatif.
- Fièvre:
 - L'ibuprofène à faible dose a comme indication dans le RCP la fièvre chez l'adulte et l'enfant; le naproxène à faible dose a uniquement la fièvre chez l'adulte comme indication dans le RCP.
 - Les AINS ont un profil défavorable chez l'enfant ou la personne âgée atteinte de déshydratation, de diarrhée ou d'insuffisance rénale.
 - En cas de varicelle, les AINS sont à éviter (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
 - Le paracétamol a pratiquement la même efficacité et un meilleur profil d'innocuité que les AINS (*voir 8.2.*).
- L'association d'un opioïde à un AINS (*voir 8.3.2.*) peut entraîner une dépendance et un abus. Les associations fixes n'ont pas de plus-value prouvée.
- L'association de paracétamol à un AINS (*voir 8.2.4.*) peut augmenter le risque d'intoxication liée au paracétamol.



- L'administration parentérale d'AINS n'a qu'une place limitée (p.ex. dans la prise en charge de la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique). Les effets indésirables gastro-intestinaux graves ne sont pas évités par cette voie d'administration.
- Les AINS à usage local (*voir 9.1.2.1.*) sont utilisés dans le traitement symptomatique de certaines affections ostéoarticulaires 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. Des effets indésirables locaux mais aussi systémiques peuvent survenir, notamment en cas d'application sur une large surface cutanée ou en cas de fonction rénale diminuée.
- Il n'existe pas d'études bien documentées ayant comparé l'effet analgésique ou anti-inflammatoire des différents AINS à usage oral, ou des différents AINS à usage local.

9.1.1. AINS à usage systémique

Indications (synthèse du RCP)

- Pathologies inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrose.
- Affections inflammatoires abarticulaires, p.ex. bursite, tendinite, synovite, ténosynovite.
- Douleurs et/ou inflammations, p.ex. dysménorrhée primaire, crise de migraine avec ou sans aura, coliques néphrétiques ou biliaires, crise de goutte aiguë.
- Œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires, p. ex. après chirurgie dentaire ou orthopédique.
- Fièvre: ibuprofène à faible dose chez l'adulte et l'enfant; naproxène à faible dose chez l'adulte (*voir 8.1.*).

Contre-indications

- **Grossesse: après la 20 semaine.**
- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS.
- Colite ulcéreuse active ou maladie de Crohn.
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines.
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique: elle figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des AINS utilisés par voie systémique. Sur le site Web "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*", les AINS sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- AINS COX-2 sélectifs, acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée ($\geq 2400\text{mg/jour}$): aussi coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique.
- Étoricoxib: aussi hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux et ulcères.
 - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux sévères, parfois sans symptômes préalables.
 - La question de savoir dans quelle mesure ce risque varie d'un AINS à un autre reste l'objet de discussions. Les différents oxicams (*voir 9.1.1.3.*) et le kétorolac présenteraient un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux et de complications d'ulcères telles que hémorragie et perforation. Avec l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs, le risque d'ulcère et de complications d'ulcère serait plus faible qu'avec les autres AINS.
 - Ces lésions gastro-intestinales surviennent peu importe la voie d'administration des AINS, même par



voie parentérale et rectale.

- Infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [voir *Folia de septembre 2014, Folia de juin 2015 et Folia de novembre 2015*].
 - Ce risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac. Le naproxène et de faibles doses d'ibuprofène semblent avoir le moins de risque cardiovasculaire. Ce risque ne peut être exclu pour aucun AINS.
 - Ce risque est vraisemblablement dose-dépendant.
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique et augmentation du risque d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Élévation de la pression artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique:
 - Adulte: 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. La prudence est de mise même pour les adultes en bonne santé [voir *Folia d'août 2020*].
 - Enfant: insuffisance rénale aiguë surtout en cas de déshydratation (fièvre ou diarrhée) ou avec des doses élevées.
 - Rare: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
- Hémorragies, troubles hématologiques.
- Réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angioœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique ou avec un autre AINS.
- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale ou ceux traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA, des sartans ou de l'héparine (en ce qui concerne l'hyperkaliémie, voir *Intro.6.2.7*).
- 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.
- Apparition et aggravation de diverses affections cutanées, allant jusqu'aux syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec les oxicams).
- Masquage des symptômes d'une infection sous-jacente (fièvre, douleur) et sous-estimation de sa gravité, notamment dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise communautaire ou de complications bactériennes de la varicelle [voir *Folia de juillet 2020*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - Premier trimestre:
 - En cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles, **le risque semble être très faible**.
 - Risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité.
 - Le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène, qui bénéficient d'un long recul d'utilisation, sont le premier choix parmi les AINS.
 - Deuxième (et troisième) trimestre:
 - **Les AINS sont déconseillés.**
 - L'utilisation prolongée, à fortes doses, à partir de 20 semaines de gestation, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
 - Troisième trimestre:
 - Les AINS sont **contre-indiqués**.



- Risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, et d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Risque d'insuffisance rénale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal (même en cas de traitement de courte durée).
- Dans certaines pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, une utilisation prolongée ou à fortes doses peut s'avérer nécessaire. Une surveillance étroite s'impose dans ces cas-là, surtout à partir de 20 semaines de grossesse.
- L'association diclofénac + misoprostol (*voir 9.1.1.6.*) est **contre-indiquée** pendant toute la durée de la grossesse.
- Allaitement
 - Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant avec l'ibuprofène et le diclofénac jusqu'à présent, alors que ces deux molécules bénéficient d'un long recul d'utilisation. Le naproxène et le piroxicam passent dans le lait maternel et peuvent s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés.

Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) ou de consommation chronique ou excessive d'alcool.
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faibles doses, le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs disparaît en grande partie.
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), ou de certains antidépresseurs (IRSS, IRSN, vortioxétine). Lors de l'utilisation concomitante d'un antagoniste de la vitamine K, le piroxicam augmente plus le risque d'hémorragie que les autres AINS.
- 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 l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine.
- Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate à des doses oncologiques.
- 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.
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque encore 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 (par exemple diarrhée aiguë), et certainement en cas de traitement concomitant avec un AINS et un diurétique, simultanément avec un IECA ou un sartan.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone.
- Augmentation de la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le méloxicam, 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.*).
- L'ibuprofène est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Vu leurs effets indésirables, les AINS ne devraient être utilisés qu'en cas de rapport bénéfice/risque favorable. En effet, un médicament avec moins d'effets indésirables est souvent suffisant dans de nombreuses situations (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre). Pour les personnes souffrant d'une forme d'arthrite chronique, un traitement de fond efficace limite la nécessité d'utiliser des



AINS.

- Les effets indésirables des AINS sont plus fréquemment observés chez les personnes âgées et ont souvent une issue plus défavorable dans cette tranche d'âge. L'indication doit être correctement posée; et la posologie ainsi que la durée de traitement devraient être limitées autant que possible. Chez la personne âgée, il est donc préférable d'opter pour un AINS à usage local ou un AINS à courte demi-vie, comme par exemple l'ibuprofène (demi-vie de 2 heures). Les oxicams ont une longue demi-vie (entre 35 et 70 heures pour le piroxicam).
- L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications d'ulcères telles que perforation ou hémorragie. Une telle association est recommandée chez les patients à risque: personnes > 65 ans, avec des comorbidités, ou avec des antécédents d'ulcère peptique (et certainement des ulcères hémorragiques ou perforés), et en cas de prise concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique ou d'un autre antiagrégant ou anticoagulant. Ces mesures réduisent le risque d'ulcères mais elles ne l'annulent pas complètement.
- Vu que le risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS, la prudence s'impose chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (*voir la rubrique "Contre-indications"*), et les patients atteints d'hypertension et à haut risque cardio-vasculaire.
- Chez les enfants fébriles ou douloureux atteints de déshydratation (en cas de diarrhée p.ex.), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène, vu le risque d'insuffisance rénale aiguë [*voir Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018*]. Une bonne hydratation est donc particulièrement importante chez l'enfant déshydraté prenant de l'ibuprofène.
- Chez l'adulte aussi, lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) de plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'AINS pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables et ceux prenant un diurétique, un IECA ou un sartan.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients sous régime pauvre en sel.
- Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments riches en sodium (*voir Folia de mai 2023*).

9.1.1.1. Dérivés arylacétiques

9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques

9.1.1.3. Oxicams

9.1.1.4. AINS COX-2 sélectifs

9.1.1.5. Nabumétone

9.1.1.6. Associations d'un AINS avec un protecteur de la muqueuse gastrique

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- Des associations fixes d'un AINS avec le misoprostol (un analogue des prostaglandines, *voir 3.1.1.3. et 6.4.1.*), ou avec l'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons, *voir 3.1.1.2.*), sont utilisées chez les patients à haut risque de complications gastro-intestinales liées aux AINS. Le bénéfice de ces associations fixes versus celui des deux produits pris séparément 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

- Grossesse: misoprostol: risque d'avortement et suspicion de tératogénicité. Cette association est **contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.**
- Allaitement: misoprostol: diarrhée chez le nouveau-né.

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 d'efficacité cliniquement significatives entre les AINS à usage local.

Contre-indications

- **Grossesse: après la 20 semaine.**
- Réaction d'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.

Grossesse et allaitement

- Les AINS à usage local sont déconseillés à partir de la 20ème semaines de gestation.

Effets indésirables

- Irritation cutanée.
- Réactions allergiques.
- Étofénamate et surtout kétoprofène [*voir Folia de juillet 2011*]: allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante, réactions photo-allergiques aussi possibles en dehors du site d'application.

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*].
- Les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale (*voir 9.1.*) et en cas de traitement prolongé sur de larges surfaces.

9.1.2.2. Autres préparations anti-inflammatoires à usage local

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- En ce qui concerne les associations: leur efficacité n'est pas prouvée, et elles entraînent plus d'effets indésirables que les monopréparations d'AINS.



Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.
- Réactions allergiques: surtout avec les anesthésiques locaux, la méphénésine et l'huile de térébenthine.

9.2. Arthrite chronique

Positionnement

- Il s'agit des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des spondyloarthropathies (e.a. 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: ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien" [voir *Folia d'octobre 2020*].
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur différents types de médicaments, administrés soit simultanément soit successivement, et souvent au long cours:
 - Les inducteurs de rémission pour le traitement de fond ou *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD).
 - Les corticostéroïdes (CS).
 - Les analgésiques et les AINS.
- Les traitements de fond (DMARD) sont répartis en trois catégories:
 - Les traitements de fond conventionnels ou conventional synthetic DMARD (csDMARD):
 - méthotrexate à faibles doses (voir 9.2.1.)
 - léflunomide (voir 9.2.3.)
 - sulfasalazine (voir 3.7.2.)
 - hydroxychloroquine (voir 9.2.2.)
 - Les traitements de fond biologiques ou *biological* DMARD (bDMARD).
 - Les traitements de fond de synthèse ciblés ou *targeted synthetic* DMARD (tsDMARD).
- Dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé, un traitement de fond (DMARD) est instauré, éventuellement en association temporaire avec des CS. L'objectif étant une rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie.
- Certaines sources recommandent des CS comme thérapie de transition ("*bridging therapy*") en attendant que le traitement de fond conventionnel soit pleinement efficace. La corticothérapie doit toutefois être diminuée et arrêtée dès que possible, de préférence dans les trois mois suivant son instauration.
- Le méthotrexate (MTX):
 - Le MTX en monothérapie (par voie orale, 1x/semaine) est le traitement de fond conventionnel, sauf en présence de contre-indications, telles qu'une insuffisance rénale sévère.
 - L'effet n'est parfois constaté qu'après 8 à 12 semaines.
 - En cas d'intolérance gastro-intestinale avec la forme orale, l'administration parentérale (voie sous-cutanée ou voie intra-musculaire) peut être une option.
 - Un complément par acide folique est recommandé: une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate, ou une dose quotidienne de 1 mg (sauf le jour de la prise du méthotrexate selon certaines sources, mais cela est controversé).
 - Le MTX améliore la réponse clinique lorsqu'il est utilisé en thérapie combinée.
- Le léflunomide, la sulfasalazine, et l'hydroxychloroquine ont comme indication dans le RCP la polyarthrite rhumatoïde. Leur place y est limitée (voir *Folia d'octobre 2020*). Le léflunomide et la sulfasalazine sont à privilégier par rapport à l'hydroxychloroquine.
 - Le léflunomide (voir 9.2.3.) a aussi comme indication dans le RCP l'arthrite psoriasique. Il est surtout utilisé en cas d'échec ou de contre-indication au méthotrexate. Son recul d'utilisation est moins important. Un suivi clinique et biologique s'impose [voir *Folia d'octobre 2020*].



- La sulfasalazine est surtout utilisée en association ou comme alternative au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.
- L'hydroxychloroquine, un antipaludéen (*voir 9.2.2.*), a aussi comme indication dans le RCP le lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies systémiques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, où elle est généralement utilisée en association, son rapport bénéfice-risque n'est pas favorable.
- Si l'effet du méthotrexate ou d'un autre traitement de fond conventionnel est insuffisant (objectif non atteint à 6 mois), une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien l'ajout d'un bDMARD ou tsDMARD, sont les options possibles. Les autres DMARD sont:
 - l'aprémilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (*voir 12.3.2.7.3.*)
 - ou des *biological* DMARD:
 - les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
 - l'abatacept (*voir 12.3.2.7.1.*)
 - le bimékizumab (*voir 12.3.2.2.7.*)
 - l'ixékizumab (*voir 12.3.2.2.7.*)
 - le rituximab (*voir 13.2.1.*)
 - le tocilizumab (*voir 12.3.2.2.4.*)
 - le sarilumab (*voir 12.3.2.2.4.*)
 - l'anakinra (*voir 12.3.2.2.1.*)
 - l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.5.*)
 - le sécukinumab (*voir 12.3.2.2.7.*)
 - le bélimumab (*voir 12.3.2.7.4.*)
 - ou des *targeted* DMARD du type inhibiteur Janus kinases (JAK):
 - le baricitinib (*voir 12.3.2.5.*)
 - le filgotinib (*voir 12.3.2.5.*)
 - le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*)
 - l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- La ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*) et l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*) ont comme indication dans le RCP la prise en charge de diverses maladies systémiques dont celle de la polyarthrite rhumatoïde sévère. En raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de la ciclosporine et du manque d'efficacité de l'azathioprine dans la polyarthrite rhumatoïde, leur place est limitée.
- Le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (*voir 9.1.*) et les analgésiques non-opioïdes (et exceptionnellement des opioïdes) (*voir 8.1., 8.2. et 8.3.*). Sa prise chronique est à limiter autant que possible. Optimiser le traitement de fond peut réduire le besoin d'analgésiques.
- Dans la spondylarthrite ankylosante, les AINS, en combinaison avec un programme d'exercices physiques, sont l'option la mieux documentée. L'upadacitinib et le tofacitinib sont des inhibiteurs de la protéine-kinase (*voir 12.3.2.5.*) qui ont comme indication dans le RCP le traitement de certaines formes de spondylarthrite ankylosante, mais les données sont limitées.
- Le tofacitinib et le baricitinib (*voir 12.3.2.5.*) ont comme indication dans le RCP certaines formes d'arthrites juvéniles idiopathiques réfractaires au traitement par csDMARD et bDMARD.
- Ce chapitre ne reprend que le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et le léflunomide. Pour la sulfasalazine, *voir 3.7.2.*

9.2.1. Méthotrexate (à faibles doses)

Positionnement

- *Voir 9.2.*
- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il est également utilisé dans les cas graves d'affections



inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7*) et dans le psoriasis (*voir 15.8*) et dans certaines maladies systémiques.

- À doses élevées, il est utilisé comme antitumoral et en cas de grossesse extra-utérine (*voir 13.1.2.1*).

Indications (synthèse du RCP)

Les indications suivantes concernent le méthotrexate à faibles doses:

- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère.
- Arthrite psoriasique sévère.
- Formes légères à modérées de la maladie de Crohn.
- Psoriasis sévère et généralisé, et plus particulièrement le psoriasis en plaques.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Hypoplasie médullaire.
- Infections graves telles que tuberculose ou infection par le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Alcoolisme, maladies hépatiques consécutives à l'abus d'alcool ou autres affections hépatiques chroniques;
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Lorsque le méthotrexate est administré à faibles doses, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, certains effets indésirables (p.ex. atteinte hépatique ou rénale aiguë) sont moins fréquents que lorsqu'il est administré à fortes doses, comme en oncologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la durée du traitement est cependant beaucoup plus longue, ce qui peut, suite à l'exposition chronique, donner lieu à des effets indésirables parfois graves mais très rares (p.ex. atteinte hépatique chronique).
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.
- Risque majoré de cancer cutané [*voir Folia d'août 2021*, rubrique Pharmacovigilance: méthotrexate à faible dose].
- Photosensibilité.
- Ulcérations cutanées: signe de surdosage.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Le méthotrexate est **contre-indiqué** chez la femme pendant toute la durée de la grossesse, y compris aux faibles doses (risque d'anomalies congénitales et d'intelligence réduite). Une **contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement et pendant six mois après son arrêt**.
 - Les données sont rassurantes en ce qui concerne la tératogénicité sur les spermatozoïdes à la suite d'une exposition paternelle. Le RCP mentionne par prudence d'éviter toute conception jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement de l'homme.
- **Allaitement:** le méthotrexate à faibles doses est **contre-indiqué** pendant la période d'allaitement (passage limité dans le lait, mais le méthotrexate reste longtemps présent dans l'organisme, en particulier chez le nouveau-né).



Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprim (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (en particulier à fortes doses) en cas d'association à des AINS et à l'acide acétylsalicylique (surtout à la dose analgésique). Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très limité avec de faibles doses.
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante avec un IPP.
- Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

Précautions particulières

- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et des tests hépatiques sont nécessaires.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis sévère, la dose est administrée **un jour par semaine**. Des effets indésirables graves ont été décrits suite à la prise quotidienne de la dose hebdomadaire [voir Folia d'avril 2020, rubrique Pharmacovigilance: erreurs de posologie avec le méthotrexate].
- Pour limiter la toxicité du méthotrexate, de l'acide folique est administré: une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate, ou une dose quotidienne de 1 mg (sauf le jour de la prise du méthotrexate selon certaines sources, mais cela est controversé).

9.2.2. Hydroxychloroquine

Positionnement

- Voir 9.2.
- L'hydroxychloroquine a été proposée, en usage *off-label*, et sans preuve d'efficacité, dans la prévention et le traitement de la COVID-19 [voir Folia de septembre 2020 et Folia de novembre 2020].
- La place de l'hydroxychloroquine dans la prophylaxie du paludisme est très limitée en raison de la résistance croissante (voir 11.3.2.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, photodermatoses et certaines maladies rhumatismales systémiques.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Rétinopathie.
- Insuffisance hépatique grave (RCP).

Effets indésirables

- Troubles digestifs.
- Prurit, urticaire, réactions anaphylactiques.
- Troubles passagers de l'accommodation, atteinte réversible de la cornée et rétinopathie pouvant entraîner une cécité irréversible en cas d'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine [voir Folia de septembre 2022].
- Céphalées, insomnie, convulsions et neuropathie périphérique.
- Photosensibilisation en cas d'utilisation prolongée (rare).
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Cardiomyopathie (rare).



- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir Intro.6.2.11.).

Grossesse et allaitement

- Des études d'observationnelles récentes ont révélé un risque légèrement accru de malformations congénitales lors de l'utilisation de l'hydroxychloroquine au cours du premier trimestre.
- Néanmoins, le rapport bénéfice/risque peut être favorable chez les femmes dont le lupus érythémateux systémique est bien contrôlé. Poursuivie pendant la grossesse, l'hydroxychloroquine réduit 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'allongement 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 cumulée.
- Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline ou d'autres agents hypoglycémiant: un ajustement posologique de l'agent hypoglycémiant peut être nécessaire.
- Prudence en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique.

9.2.3. Léflunomide

Le léflunomide est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ou csDMARD*) avec diverses propriétés immunosuppressives.

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.**
- Immunodéficience sévère, infection sévère.
- Insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement.
- 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, rare.
- Atteinte pulmonaire interstitielle pouvant être fatale, rare.
- Sensibilité accrue aux infections.

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.

- **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.
- Le léflunomide est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de la numération globulaire est nécessaire (selon le RCP: avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement, ensuite toutes les 8 semaines).

9.3. Goutte

Positionnement

- Traitement de la crise de goutte
 - Il est important d'initier le traitement de la crise le plus tôt possible.
 - Les AINS constituent probablement le traitement avec le meilleur rapport bénéfice/risque.
 - La colchicine est également efficace mais elle agit lentement et elle est souvent mal tolérée; la colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite. Des études avec des doses de maximum 2 mg par jour ont montré une efficacité équivalente à celle des doses classiques (jusqu'à 4 mg par jour) avec moins d'effets indésirables [voir Folia de juin 2010].
 - La prednisolone ou la méthylprednisolone (30 à 35 mg 1 x p.j. pendant 5 jours) est une alternative, par exemple dans les formes graves ou réfractaires, ou lorsque les AINS sont contre-indiqués ou mal tolérés [voir Folia de juin 2017]. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une autre option par exemple en cas d'effet insuffisant ou de contre-indication aux AINS ou aux corticostéroïdes oraux.
 - Lanakinra (*off-label*) et le canakinumab (voir 12.3.2.2.) peuvent exceptionnellement être utilisés chez les patients présentant des crises de goutte fréquentes, lorsque les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou mal tolérés. Les effets indésirables potentiellement graves et le prix très élevé doivent être pris en compte.
- Prévention des crises de goutte
 - En cas d'hyperuricémie asymptomatique, un traitement n'est pas indiqué. L'hyperuricémie est associée à un risque cardiovasculaire accru, mais il n'est pas prouvé que le risque cardiovasculaire diminue en traitant l'hyperuricémie.
 - En cas de crises de goutte récidivantes (≥ 2 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 et le fébuxostat ont une efficacité comparable. Plusieurs sources proposent l'utilisation de l'allopurinol en première intention en raison d'une expérience plus grande qu'avec le fébuxostat. Par rapport à l'allopurinol, le risque de crises de goutte dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement par fébuxostat est plus important, et le coût du fébuxostat plus élevé. En ce qui concerne la mortalité totale et cardiovasculaire chez les patients sous fébuxostat, les études divergent [voir Folia de juillet 2018].
 - Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récidives 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.).



- 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 les cristaux d'acide urique formés au niveau des articulations; elle n'exerce pas d'effet analgésique en soi.

Positionnement

- Voir 9.3.
- La colchicine a aussi comme indication dans le RCP la Fièvre Méditerranéenne Familiale.
- Elle est parfois aussi utilisée, sur base de plusieurs études randomisées, en cas de péricardite récidivante (voir *Folia de mars 2016*), de péricardite aiguë, et dans certains cas de prévention cardiovasculaire secondaire. Ces indications ne sont pas reprises dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises aiguës de goutte.
- Prévention des crises aiguës de goutte au début d'un traitement hypo-uricémiant.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées et diarrhée (fréquent), plus rarement vomissements.
- Perte de cheveux, rash, aménorrhée et dysménorrhée, oligospermie et azoospermie.
- Dépression médullaire, déficit en vitamine B12, myopathie (jusqu'à la rhabdomyolyse) et névrite périphérique, en cas d'administration prolongée.

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

- Traitement des crises aiguës de goutte:
 - Initier la colchicine le plus tôt possible. Débuter par 1 mg dans les 12 premières heures, suivi de 0,5 mg une heure plus tard, et poursuivre les jours suivants à 0,5 mg 2 à 3 fois par jour.
 - Chez la personne âgée ou en cas de maladie rénale, une dose de 0,5 mg est préconisée lors de la première prise.
 - En cas d'insuffisance rénale modérée, une dose de 0,5 mg tous les deux jours est recommandée. La période de traitement doit être aussi courte que possible. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.
 - Le traitement doit être arrêté ou réduit une fois les douleurs disparues ou lors d'effets indésirables gastro-intestinaux.
 - Utiliser un maximum de 6 mg au total au cours d'un traitement. Si une nouvelle crise survient après la fin d'un traitement, attendre au moins 72 heures avant de commencer un nouveau traitement.
- Prévention des crises aiguës de goutte au début d'un traitement hypouricémiant: 0,5 mg à 1 mg par jour.



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)

- Hyperuricémie non contrôlée par un régime diététique; complications cliniques de l'hyperuricémie.
- Traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).

Contre-indications

- Allopurinol: insuffisance hépatique (RCP).
- Fébuxostat: antécédents de réactions allergiques (voir la rubrique "Précautions particulières").

Effets indésirables

- Crises aiguës de goutte en cas de doses trop élevées en début de traitement: avec l'allopurinol, mais surtout avec le fébuxostat (voir la rubrique "Précautions particulières").
- Nausées, diarrhée; anomalies de la fonction hépatique.
- Eruptions cutanées, voire rares réactions graves d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6. et voir Folia d'octobre 2012).
- Dépression médullaire.
- Fébuxostat: également céphalées fréquentes, œdème, lithiases vésiculaires. En ce qui concerne le signal de surmortalité totale et cardiovasculaire chez les patients sous fébuxostat, les études divergent [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.

Grossesse

- Les crises de goutte chez la femme non-ménopausée sont pratiquement inexistantes, à moins d'une cause génétique.
- Allopurinol: un effet tératogène ne peut être exclu; éviter son utilisation pendant le premier trimestre.
- Fébuxostat: par manque de données, il est recommandé de ne pas l'utiliser en cours de grossesse ou chez la femme qui allaite.

Précautions particulières

- Un traitement par allopurinol ou fébuxostat n'est pas débuté pendant une crise de goutte.
- En début du traitement, la dose doit être faible (≤ 100 mg) et augmentée progressivement. Un traitement préventif de la crise de goutte est associé pendant minimum 6 mois avec le fébuxostat et minimum 1 mois avec l'allopurinol (AINS ou de faibles doses de colchicine ou de corticostéroïdes).
- L'allopurinol et le fébuxostat peuvent augmenter le taux de TSH dans le sang; il n'y a pas d'impact sur les taux de T libre.
- Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Fébuxostat: le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de réactions allergiques graves étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic.



- Allopurinol: l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell). Dans le RCP des spécialités à base d'allopurinol, on recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5801 chez les patients d'origine chinoise Han, coréenne et thaïlandaise, avant de commencer un traitement.

9.3.3. Uricosuriques

Positionnement

- Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique (crises de goutte) en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récurrences surviennent avec ces médicaments. En Belgique, seul le probénécid en préparation magistrale est disponible.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine-oxydase.

Contre-indications

- Probénécid: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Céphalées, toxicité rénale: augmentation réversible de la créatinine sérique, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique.
- 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.
- Probénécid: diminution de l'excrétion rénale et donc augmentation de la toxicité de certains médicaments (pénicillines, certaines céphalosporines, méthotrexate...) par inhibition des transporteurs OAT1 et OAT3.

Précautions particulières

- Les uricosuriques peuvent provoquer une crise de goutte au cours des premiers mois du traitement.

9.3.4. Rasburicase

La rasburicase est une urate oxydase recombinante catalysant le métabolisme de l'acide urique.

Positionnement

- 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.

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 G6PD vu le risque d'hémolyse.



Effets indésirables

- Parfois des réactions allergiques sévères.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

9.4. Arthrose

Positionnement

- La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures générales comme une activité physique minimum, une perte de poids en cas de surcharge pondérale, et de la kinésithérapie.
- Si l'effet anti-douleur reste insuffisant pour le patient, un traitement médicamenteux peut être utile, en commençant 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 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*]. Néanmoins le paracétamol peut être utilisé à court terme dans certaines situations, comme par exemple en cas de contre-indication aux autres traitements (comme les AINS par exemple).
- 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. Pour éviter les effets secondaires d'un AINS par voie orale, la durée du traitement sera courte et un traitement gastro-protecteur sera envisagé. Un recours systématique aux AINS par voie orale ou aux opioïdes par voie orale semble assez risqué, surtout s'il s'agit de patients âgés.
- Les opioïdes peu puissants comme le tramadol sont à utiliser à court terme, et uniquement dans certaines situations, comme par exemple en cas de contre-indication aux autres traitements, ou en cas d'antalgie insuffisante. Le tramadol seul ou en association avec le paracétamol n'a probablement aucun effet bénéfique important sur la douleur ou sur le plan fonctionnel comparativement au placebo. Il n'y a pas de preuve que les opioïdes en général soient plus efficaces que les non-opioïdes sur le long terme. De plus, ils entraînent des effets indésirables graves et une dépendance (*voir Folia de février 2019*).
- Il n'y a pas de preuves solides sur l'efficacité des cannabinoïdes dans la douleur chronique liée à l'arthrose.
- La chondroïtine et la glucosamine sont proposées (souvent en association) dans le traitement de la gonarthrose. Aucune étude méthodologiquement de haut niveau n'a permis de confirmer son effet favorable sur la douleur liée à l'arthrose. La plupart des préparations ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires.
- L'*Harpagophytum* est une plante proposée notamment pour les douleurs articulaires. Aucune étude méthodologiquement rigoureuse n'a montré une efficacité dans les douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia d'août 2021*].
- 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; une méta-analyse rigoureuse sur son efficacité n'a pas permis de montrer une supériorité cliniquement significative par rapport au placebo. La place de ce médicament n'est pas établie (*voir Folia d'octobre 2023*).



9.4.1. Glucosamine

9.4.2. Acide hyaluronique

Positionnement

- Voir 9.4.

Effets indésirables

- Réactions allergiques systémiques (rarement réactions anaphylactiques) et locales.
- L'injection peut provoquer à court terme une poussée d'arthrite microcristalline.

9.4.3. Phytothérapie

9.5. Ostéoporose et maladie de Paget

Les traitements de l'ostéoporose les mieux documentés sont:

- le calcium et la vitamine D (voir 14.2.1.2.)
- les bisphosphonates (appelés aussi diphosphonates).

Autres traitements:

- le raloxifène
- le téraparatide
- le dénosumab et le romosozumab
- le traitement hormonal de substitution et la tibolone
- les phytoestrogènes.

Positionnement

- Ostéoporose.
 - La diminution de la densité minérale osseuse est un facteur de risque important de fracture chez la personne âgée, mais d'autres facteurs de risque existent, qui peuvent être plus importants. Le bénéfice des différents traitements médicamenteux proposés dans l'ostéoporose est faible. Des mesures non médicamenteuses sont à privilégier pour prévenir les fractures (p.ex. l'activité physique, la prévention des chutes). L'arrêt des somnifères et des substances psychotropes doit également être discuté chez les personnes âgées à haut risque de chutes.
 - Des antécédents de fracture non traumatique, une densité minérale osseuse basse (T-score $\leq -2,5$), 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 est nécessaire pour préserver le tissu osseux. La vitamine D facilite l'absorption du calcium alimentaire. La posologie optimale n'est pas connue. La plupart des recommandations optent pour au moins 1 gramme de calcium + 800 UI de vitamine D par jour, que ce soit par le biais de l'alimentation, d'une supplémentation ou des deux. Cette association, sans autre traitement médicamenteux, offre une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais elle s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture). L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise. Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé [voir Folia de juin 2017].
 - Les bisphosphonates sont les médicaments les plus utilisés dans l'ostéoporose. Une réduction du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales (entre autres les fractures de hanche) a été constatée chez les patientes ménopausées à risque élevé et après administration prolongée (>3



ans) d'alendronate, de risédronate et de zolédronate. L'effet constaté avec les autres bisphosphonates ne concernait que 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 les fractures de la hanche. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, mais il est généralement recommandé de traiter pendant au moins 3 ans, et de réévaluer en tout cas le traitement après 5 ans. Un traitement de plus longue durée n'est recommandé que chez les patients à risque élevé de fracture. Le traitement chronique n'a pas d'effet démontré en prévention de fractures symptomatiques; par contre le risque d'effets indésirables, bien que rares (ostéonécrose de la mâchoire et fractures fémorales sous-trochantériennes atypique), 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.

- Le raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique. Une diminution du nombre de fractures vertébrales chez les femmes postménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche. Le raloxifène augmente le risque de problèmes thromboemboliques.
- Le tériparatide 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 chez le rat, 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 tériparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.
- Dénozumab [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 dénozumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose sur le risque de fractures. Le dénozumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale (voir *Folia de janvier 2017*).
- Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études (voir romosozumab dans *Folia de janvier 2022*).
- Le traitement hormonal de substitution et la tibolone (voir 6.3.) ont un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais le rapport bénéfice/risque à long terme est discuté en raison du risque de thromboembolie et du risque légèrement accru de cancer du sein (voir *Folia d'août 2020, Folia de novembre 2020 et 6.3.*).
- Les phytoestrogènes (voir 6.3.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose, en raison d'une innocuité au long terme non connue.
- Ostéoporose chez l'homme: des données indiquent un effet favorable sur la densité minérale osseuse avec certains bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate), le tériparatide et le dénozumab; un effet favorable limité sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide ainsi qu'avec les bisphosphonates. 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), la résorption et la formation osseuses augmentent, ce qui entraîne des déformations et une augmentation de la masse osseuse. La plupart des patients sont asymptomatiques. L'activité ostéoclastique excessive est inhibée par les bisphosphonates. La place de la calcitonine (voir 5.6.2.) dans la maladie de Paget est limitée aux



situations où un traitement médicamenteux est nécessaire et où les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués.

9.5.1. Calcium

Positionnement

- Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de l'ostéoporose: en association à la vitamine D.
- Traitement de l'ostéoporose: comme supplément, en association à la vitamine D et d'autres médicaments intervenant dans le remodelage osseux.
- Traitement d'un déficit en calcium.

Contre-indications

- Affections associées à une hypercalcémie ou une hypercalciurie (p.ex. certaines affections malignes et hyperparathyroïdie primaire).
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation.
- Hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase urinaire surtout en cas d'utilisation prolongée à des doses élevées, d'insuffisance rénale et de prise de vitamine D à doses élevées.
- Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé [voir *Folia de juin 2017*].

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association à des diurétiques thiazidiques, au téraparatide ou à la vitamine D.
- 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 problème chez les patients sous régime pauvre en sel.
- Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments riches en sodium (voir *Folia de mai 2023*).

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 + 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.

9.5.2. Bisphosphonates

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: ibandronate, pamidronate et zolédronate).
- Prévention des complications osseuses dans certaines tumeurs métastasées: ibandronate, pamidronate et zolédronate.

Contre-indications

- Anomalies œsophagiennes.
- Hypocalcémie.
- Abscesses dentaires.
- Alendronate, risédronate, zolédronate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, céphalées, vertiges et asthénie.
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur; très rare mais le risque augmente avec la durée du traitement [voir *Folia de juillet 2021*, rubrique Pharmacovigilance: bisphosphonates et risque de fractures du fémur atypiques].
- En cas d'administration orale: diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux ; surtout avec l'alendronate: ulcères œsophagiens (voir la rubrique "Précautions particulières").
- En cas d'administration intraveineuse: fièvre passagère, frissons, douleurs musculaires et articulaires, uvéite, hypocalcémie.
- Risques d'ostéonécrose de la mâchoire et plus rarement du conduit auditif externe, surtout en intraveineux ou lors d'un traitement prolongé (plusieurs années).
- Zolédronate: aussi diminution de la fonction rénale après administration intraveineuse rapide (voir la rubrique "Précautions particulières"), et fibrillation auriculaire.
- Pamidronate: aussi anémie, thrombocytopénie, lymphopénie, hypertension, insuffisance rénale aiguë.

Interactions

- Diminution de l'absorption des bisphosphonates en cas de prise de nourriture, de calcium, de fer, d'antiacides, ou de produits contenant du magnésium tels que des compléments alimentaires. Selon le bisphosphonate utilisé, la durée recommandée par le RCP entre la prise de bisphosphonate (par voie orale) et la prise d'aliments, ou de médicaments et compléments alimentaires, varie entre 30 et 60 minutes (voir *Folia de décembre 2023*).

Précautions particulières

- La biodisponibilité par voie orale des bisphosphonates est faible; il est nécessaire de les prendre à jeun avec un verre d'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et d'attendre au moins 30 minutes avant de prendre un aliment, une boisson, du calcium ou tout autre médicament.
- Vu le risque de lésions œsophagiennes avec les comprimés, il vaut mieux prendre les comprimés avec un grand verre d'eau (au moins 100ml) et, avant de se coucher, attendre une heure ou manger quelque chose. Eviter également 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 une intervention dentaire invasive pendant le traitement.
- 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.
- 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: vu le risque d'insuffisance rénale aiguë, l'administration par voie intraveineuse doit se faire sur une période d'au moins 15 minutes, après le contrôle de la fonction rénale et de l'état d'hydratation, surtout pour les patients sous diurétiques.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème en cas de régime pauvre en sel.

Administration et posologie

- Seules les posologies concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget sont mentionnées.

9.5.3. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

Le raloxifène a 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 au point 13.5.1.; clomifène au point 6.5.1.).

Positionnement

- Le raloxifène a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose post ménopausique. Une diminution du nombre de fractures vertébrales chez les femmes post ménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche.
- Chez les patientes à risque élevé de cancer du sein, des études contrôlées ont montré un effet protecteur du raloxifène contre ce cancer [voir *Folia de juillet 2021*]. La prévention du cancer du sein 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.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, symptômes grippaux, céphalées, symptômes gastro-intestinaux: fréquent.
- Crampes dans les mollets, œdème malléolaire.
- Thromboembolie veineuse et accident vasculaire cérébral; hypertension.

9.5.4. Tériparatide

Le tériparatide est l'hormone parathyroïdienne recombinante.

Positionnement

- Le tériparatide 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 chez le rat, 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.

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 (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, vertiges.
- Nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien.
- Anémie, palpitations, hypotension, dyspnée, précordialgies.
- 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 téraparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.

9.5.5. Anticorps monoclonaux dans l'ostéoporose

9.5.5.1. 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

- 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 sur le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale.
- Voir aussi *Folia de janvier 2017*.

Indications (synthèse du RCP)

- Prolia®:
 - Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.
 - Traitement de l'ostéoporose associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.
 - Traitement de l'ostéopénie associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes



chez les patients adultes à risque élevé de fractures.

- Xgeva®:
 - Prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint d'une tumeur maligne avancée avec atteinte osseuse.
 - Traitement de certaines formes de tumeurs osseuses à cellules géantes.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Perte **rapide** de densité osseuse à l'arrêt du dénosumab.
- Douleurs musculosquelettiques et douleurs dans les membres (très fréquent).
- Symptômes gastro-intestinaux.
- Rash.
- Hypocalcémie (parfois fatale).
- Risques d'ostéonécrose de la mâchoire et cas rapporté d'ostéonécrose du conduit auditif externe, surtout après administration intra-veineuse.
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur, rare.
- Infections cutanées (rarement cellulite), respiratoires et urinaires.
- Endocardites.
- Le risque de cancer à long terme ne peut être exclu.

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.
- Afin de réduire le risque d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire lié au dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris des mesures de minimisation des risques [voir *Folia de janvier 2017*].
- Des fractures vertébrales associées à un effet rebond de l'ostéoporose, ont été observées à l'arrêt du dénosumab. Une transition vers un traitement par bisphosphonate est souvent proposée. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences de ce phénomène de rebond.
- Les patients en insuffisance rénale sévère et les patients dialysés sont à très haut risque d'hypocalcémie sévère.

Posologie

- Ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez l'homme: 60 mg en 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois.

9.5.5.2. Romosozumab

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sclérostine, produite par les ostéocytes, ce qui provoque une augmentation de la formation osseuse et une diminution de la résorption osseuse.

Positionnement

- Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études.



Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture.

Contre-indications

- Antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC.
- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Rhinopharyngite, sinusite.
- Arthralgie, spasmes musculaires.
- Céphalées.
- AVC.
- Infarctus du myocarde.
- Cataracte.
- Hypocalcémie.
- Des effets osseux graves (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique) ont été rapportés.

Précautions particulières

- Les signes et symptômes d'une hypocalcémie doivent être surveillés. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- **Dans les études, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) a été observée chez les patients traités par le romosozumab.** Certaines études font également part de données suggérant une augmentation du risque de mortalité chez les plus de 75 ans. Au vu de ces risques, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a demandé un suivi de pharmacovigilance.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un bilan dentaire avant que le patient ne commence le traitement et des bilans dentaires réguliers pendant le traitement sont recommandés.
- Au-delà de 12 mois, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab.

9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

Positionnement

- La dibotermine alfa est une protéine inductrice de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique.
- Les sphéroïdes de chondrocytes autologues sont des agrégats de chondrocytes prélevés chez le patient par arthroscopie, multipliés ex vivo, et ensuite réimplantés. Ce médicament n'est pas indiqué dans l'arthrose du genou.



10. Système nerveux

- 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
- 10.2. Antipsychotiques
- 10.3. Antidépresseurs
- 10.4. Médicaments du TDAH 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. L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans les troubles anxieux est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.

Certains antidépresseurs (*voir 10.3.* et antipsychotiques (*voir 10.2.*) sont également utilisés *off-label* dans l'insomnie, mais leur utilisation dans cette indication est peu fondée scientifiquement. L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans l'insomnie est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.

Positionnement

- Les benzodiazépines sont efficaces comme sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques et peu toxiques en cas de surdosage. Certaines benzodiazépines sont utilisées dans l'épilepsie, *voir 10.1.1.*
- Vu les effets indésirables, la dépendance rapide (dès 1 à 2 semaines de traitement) et le risque d'abus auxquels exposent les benzodiazépines et les *Z-drugs*, l'indication doit être bien établie, la posologie maintenue aussi basse que possible et la durée du traitement limitée autant que possible, dès leur initiation.
- Insomnie
 - Voir le guideline belge sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* et les *Folia de juin 2019* pour plus de détails sur les avis mentionnés.
 - En cas d'insomnie, il faut en premier lieu prendre en charge les facteurs qui en sont la cause. Si aucune cause (p.ex. une pathologie sous-jacente) n'est trouvée, une approche non médicamenteuse sera privilégiée. Si un hypnotique est malgré tout prescrit, son utilisation sera aussi brève que possible (1 semaine maximum). 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*" ne présentent aucun avantage



par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité: tout comme les benzodiazépines, elles exposent à des effets résiduels, une dépendance et un abus.

- Etant donné leurs effets indésirables, les benzodiazépines et les *Z-drugs* sont particulièrement problématiques dans la prise en charge de l'insomnie chez les personnes âgées.
- Pour *Valeriana officinalis* (la valériane), les preuves d'un effet hypnotique de l'extrait de racine sont limitées. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité à long terme. Pour les autres médicaments à base de plantes, les données sur l'efficacité sont insuffisantes. Il s'agit d'un "usage traditionnel" [voir *Folia d'avril 2011*].
- Pour le traitement de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans, la mélatonine n'est disponible en Belgique que sous forme de préparation à action prolongée. La mélatonine à courte durée d'action est disponible pour traiter le syndrome du décalage horaire et semble améliorer les symptômes de fatigue et d'agitation, mais pas le sommeil. L'effet et l'innocuité à long terme ne sont pas connus.
- En raison de leur effet sédatif, les antidépresseurs tels que la trazodone, la miansérine et la mirtazépine (voir 10.3.) sont régulièrement utilisés pour traiter l'insomnie en dehors du contexte de la dépression ou de l'anxiété. Leur place exacte et leur profil d'innocuité (effets indésirables résiduels p.ex.) est toutefois très peu documentée dans cette indication. Les études disponibles sont souvent de qualité insuffisante et n'évaluent que les effets à court terme. Rien ne prouve que ces antidépresseurs aient un profil d'innocuité plus favorable que les somnifères. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidépresseurs.
- L'utilisation d'antipsychotiques (voir 10.2.) dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques n'est pas scientifiquement fondée. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans les RCP des antipsychotiques. Parmi les antipsychotiques, seul le sulpiride à faible dose est indiqué dans l'anxiété d'après le RCP, mais cette utilisation n'est pas scientifiquement fondée.
- Troubles anxieux
 - Les troubles anxieux nécessitent une exploration plus large. Dans la plupart des formes d'anxiété, les approches non médicamenteuses sont préférables en première intention en raison de leur 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 benzodiazépines ont certes une action plus rapide sur les symptômes anxieux que les antidépresseurs, mais ils engendrent aussi rapidement une dépendance. Pour cette raison, les guidelines privilégient de plus en plus les antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux.
 - Si elles sont quand même prescrites, les benzodiazépines doivent être prescrites à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 1 à 2 semaines).
 - La place de la prégabaline, un antiépileptique (voir 10.7.2.3.), dans les formes sévères du trouble anxieux généralisé, est limitée en raison de ses nombreux effets indésirables et du risque d'abus [voir *Folia de décembre 2021*].
 - Concernant *Lavandula angustifolia* (lavande), il existe des preuves limitées d'un effet anxiolytique avec l'huile essentielle des sommités fleuries. Il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme.
 - L'indication thérapeutique de *Rhodiola rosea* est le soulagement des symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage. Il s'agit d'un produit "à usage traditionnel" [voir *Folia d'avril 2011*], dont l'efficacité n'est pas suffisamment prouvée [voir *Folia d'août 2021*].
- Dépression: selon le guideline belge sur la dépression [voir *Folia de juillet 2018*], les benzodiazépines peuvent exceptionnellement être administrées pendant une courte période au début d'un traitement antidépresseur.



10.1.1. Benzodiazépines

Tableau 10a. Durée d'action et tableau de conversion des benzodiazépines et "Z-drugs"

Principe actif	Durée d'action	Exemple de dose	Dose équivalente de diazepam	Facteur de conversion
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazépam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UC	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazépate	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazépam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazépam	L	10 mg	10 mg	x 1
loflazépate d'éthyle	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
flurazépam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	C	1 mg	10 mg	x 10
lorazépam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormétazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
nitrazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazépam	C	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazépam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UC	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	C	10 mg	10 mg	x 1
zopiclone	C	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = demi-vie du principe et de ses métabolites actifs

UK = à durée d'action ultracourte (T1/2 < 5 heures)

C = à courte durée d'action (T1/2 5 à 10 heures)

ML = à durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 10 à 20 heures)

L = à longue durée d'action (T1/2 > 20 heures)

Source: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, RCP

Positionnement

- Voir Folia de septembre 2023
- 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 (demi-vie, T_{1/2}, moins de 10 heures), les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (T_{1/2} 10-20 heures) et les benzodiazépines à longue durée d'action (T_{1/2} > 20 heures); voir Tableau 10a. Dans différentes sources, le même produit est parfois placé dans une catégorie différente et mentionne une autre demi-vie.

- Pour une utilisation comme hypnotique, les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire ou courte ont la pharmacocinétique la plus appropriée, et pour une utilisation comme anxiolytique, les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire ou longue. Bien que le flunitrazépam soit une benzodiazépine à courte durée d'action, il ne convient pas comme hypnotique (voir plus loin).
- Les benzodiazépines, certaines de manière *off-label*, sont également utilisées dans le sevrage alcoolique aigu (voir 10.5.1.).
- Certaines benzodiazépines sont utilisées dans l'épilepsie.
 - Traitement de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées:
 - En présence de matériel de réanimation: administration intraveineuse lente d'une benzodiazépine: lorazépam (*off-label*), diazépam ou midazolam.
 - Prise en charge en première ligne, tant chez l'enfant que chez l'adulte: midazolam par voie intramusculaire. Les alternatives sont: le midazolam par voie buccale (ampoules en *off-label* ou - jusqu'à l'âge de 18 ans - solution buccale en seringue préremplie) ou le diazépam par voie rectale (chez les jeunes enfants, de préférence à l'aide d'une canule rectale). [voir Intro.7.2.; Guide de pratique WOREL; Folia de septembre 2015 et Folia de juin 2016].
 - Le clonazépam, le clobazam, le nitrazépam et le clorazébate (ce dernier en *off-label*) sont parfois utilisés comme traitement d'entretien de l'épilepsie.
 - 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 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 est un "médicament assimilé aux stupéfiants" (voir Intro.2.10.8.). Le flunitrazépam étant susceptible d'abus par les toxicomanes, il convient d'être particulièrement vigilant et prudent avant de le prescrire ou de le délivrer. Le flunitrazépam est parfois utilisé à des fins criminelles ("drogue du viol" ou "date rape drug").
- En cas de confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence, certains guides de pratique clinique recommandent une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire, telle que le lorazépam, même s'il existe très peu d'études à ce sujet.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.
- Anesthésie/prémédication (diazépam, lorazépam).

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Pour la plupart des benzodiazépines, l'insuffisance hépatique sévère est mentionnée comme contre-indication dans le RCP.
- Clorazébate: insuffisance rénale sévère.



Effets indésirables

- Sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite, diminution du sommeil paradoxal et du sommeil profond.
- 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.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Les effets thérapeutiques et certains effets indésirables diminuent après 1 à 2 semaines de traitement (tolérance).
- 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

- **Grossesse**
 - Benzodiazépines et substances apparentées (*Z-drug*) : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). L'arrêt brutal d'une benzodiazépine ou d'une *Z-drug* en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).
 - Premier trimestre de la grossesse: les données suggérant un risque accru de malformations congénitales ne sont pas univoques. Des données récentes pourraient signaler un risque légèrement accru d'anomalies congénitales.
 - **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, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**
 - L'absence de prise en charge d'une forme sévère d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire un hypnotique ou un anxiolytique à une femme enceinte, il faut privilégier une molécule à courte durée d'action bénéficiant d'un long recul d'utilisation (par exemple l'oxazépam dans l'anxiété, ou une *Z-drug* dans l'insomnie), en l'administrant à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible. Nos sources (voir *Intro.2.6.*) recommandent l'oxazépam dans l'anxiété et une *Z-drug* dans l'insomnie.
- **Allaitement:** Les données sur l'utilisation de benzodiazépines à action courte/intermédiaire pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dépression respiratoire, coma et décès en cas d'association d'opioïdes et de benzodiazépines (ou *Z-drugs*) ou d'autres produits sédatifs (y compris l'alcool) [voir *Folia de janvier 2019*].
- L'alprazolam, le clobazam, le flurazépam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Le clonazépam est un substrat du CYP2C8 et CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Le diazépam est un substrat du CYP2C19 (voir *Tableau 1c. 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 excessive et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées ou avec des benzodiazépines à longue durée d'action, chez les personnes âgées (risque d'amnésie antérograde, risque 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. L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort.
- 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 chez un patient en position latérale de sécurité. 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.
- En cas d'usage des benzodiazépines dans l'épilepsie, voir Positionnement.

Posologie

- Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP.
- Il existe 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.
- **Sevrage progressif des benzodiazépines:**
 - 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). Le tableau de conversion ci-après (Tableau 10a.) peut être utilisé à cette fin; ces données sont approximatives.
 - Ou on peut opter d'arrêter progressivement le produit qui est utilisé, éventuellement sous forme de préparation magistrale.
 - Il n'est pas clair si 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. Par conséquent, en particulier chez les personnes âgées, on optera plutôt pour la diminution progressive du médicament utilisé, en fonction des symptômes cliniques.

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 courte durée d'action de 6 à 8 heures et ne forment pas de métabolites actifs.

Positionnement

- Voir 10.1..
- Ces médicaments, également appelés *Z-drugs*, sont des hypnotiques qui ne sont pas supérieurs aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité et qui ne créent pas moins de dépendance.
- 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, en particulier chez les personnes âgées, selon le guideline



belge sur l'insomnie [voir *Folia de juin 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", le zolpidem est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (voir 10.1.1.), y compris de la tolérance et de la dépendance.
- Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme; conduite d'un véhicule, alimentation et actes sexuels pendant le sommeil), amnésie et hallucinations [voir *Folia de décembre 2019*]. Les parasomnies peuvent déjà apparaître à faible dose.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Voir *Folia de septembre 2023*
 - Les benzodiazépines et substances apparentées (*Z-drugs*) sont à déconseiller pendant la grossesse.
 - L'arrêt brutal d'une benzodiazépine ou d'une *Z-drug* en raison d'une grossesse est formellement déconseillé.
 - Premier trimestre: il n'y a pas de données suggérant un risque accru de malformations congénitales.
 - **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).**
 - L'absence de prise en charge d'une insomnie sévère peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Lorsqu'un traitement est jugé nécessaire pendant la grossesse, nos sources (voir *Intro.2.6.*) recommandent une *Z-drug* dans l'insomnie, en raison de sa courte durée d'action et de son recul d'utilisation, à administrer à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible.
- **Allaitement:** les données sur l'utilisation des *Z-drugs* pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient toutefois de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés de succion).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La zopiclone est un substrat du CYP2C8 et 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.



- Après un traitement prolongé, la dose doit être arrêtée progressivement, comme c'est le cas pour les benzodiazépines (voir 10.1.1., rubrique "Posologie").

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.
- Les études contrôlées ayant évalué la préparation à libération prolongée montrent seulement un bénéfice limité sur le sommeil chez des personnes de plus de 55 ans.
- Quelques études avec des préparations à libération normale (non modifiée) montrent un effet favorable sur la fatigue et l'agitation liées au décalage horaire. Un bénéfice limité a également été constaté sur l'insomnie causée par le travail de nuit.
- La mélatonine est parfois utilisée chez les enfants souffrant de troubles du sommeil, mais toute utilisation de médicaments à base de mélatonine dans cette indication est une utilisation *off-label* [voir Folia d'octobre 2022]. Il existe quelques preuves d'efficacité dans l'autisme et les troubles du sommeil chez l'enfant.
- La mélatonine est également utilisée sous forme de compléments alimentaires; il n'existe aucune garantie quant à la qualité de ces compléments, et la dose est souvent inférieure à celle utilisée dans les études. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la mélatonine est peu documenté chez les enfants [voir Folia d'avril 2021].
- Il existe très peu de données sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme de la mélatonine, ce qui s'explique en partie par l'absence d'un système de pharmacovigilance pour les nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine qui sont disponibles sur le marché.

Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à libération prolongée: insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- Préparation à libération normale: syndrome du décalage horaire chez l'adulte.

Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence excessive, hypertension, douleurs abdominales [voir Folia d'avril 2019].
- La mélatonine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques.
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés chez des patients sous mélatonine.
- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine.

Grossesse et allaitement

- La mélatonine doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement en raison du manque de données concernant son profil d'innocuité.

Interactions

- Sédatation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Préparation à libération normale: à prendre en dehors des repas (minimum 2 heures avant ou après les repas, 3 heures chez les patients diabétiques).



10.1.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- Voir 10.1.

Effets indésirables

- Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.
- Lavande et valériane: symptômes 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 accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

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 butyrophénones 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" (voir 10.2.4.). L'efficacité et les effets indésirables des antipsychotiques classiques à faible dose sont comparables à ceux des antipsychotiques atypiques à dose standard. Les antipsychotiques atypiques causent moins d'effets extrapyramidaux, mais ont plus fréquemment des effets métaboliques.
- *Schizophrénie*
 - Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récurrences [voir *Folia de décembre 2022*].
 - 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 pourrait avoir un bénéfice en termes de symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie, mais en raison de sa toxicité hématologique et cardiaque, elle doit être réservée à la schizophrénie réfractaire et utilisée sous stricte surveillance médicale.
- *Confusion aiguë en dehors du contexte de la démence*
 - En présence d'une confusion aiguë, il convient de rechercher d'abord le facteur qui pourrait en être la cause.



- Il existe très peu d'études sur la confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence. Les options thérapeutiques sont une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire telle que le lorazépam, ou un antipsychotique. Les benzodiazépines ont un profil de risque plus favorable que les antipsychotiques.
- Dans un contexte de psychose ou de délire, le tableau clinique comporte un état d'agitation. Des antipsychotiques sont utilisés dans ce contexte.
- *Troubles du comportement dans la démence:*
 - *Voir Fiche de transparence "Démence".*
 - En présence de troubles du comportement dans la démence, il convient de rechercher d'abord le facteur déclenchant, souvent un facteur réversible tel que la constipation, une infection, la médication concomitante.
 - Dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence, les antipsychotiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable, même en présence d'une composante psychotique. Leur efficacité est très limitée. 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 associées 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. Dans cette population, plusieurs études ont été réalisées avec la clozapine. Dans le RCP de la clozapine, la psychose dans la maladie de Parkinson est mentionnée comme indication. La clozapine peut être utilisée dans cette indication à condition de prendre les précautions nécessaires.
- *Sevrage éthylique aigu:* (voir 10.5.1.).
- *Troubles bipolaires:* voir 10.3.8.
- *Dépression:* en traitement adjuvant de la dépression, les antipsychotiques sont seulement documentés dans le cadre de la dépression résistante en deuxième ligne ou des troubles bipolaires. L'ajout d'antipsychotiques est associé à une augmentation des effets indésirables et le rapport bénéfice/risque en cas d'utilisation prolongée est incertain (voir 10.3.). Pour la plupart des antipsychotiques, la dépression (unipolaire) n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- *Insomnie et anxiété:* l'utilisation d'antipsychotiques (voir 10.2.) dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques n'est pas scientifiquement fondée. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans les RCP des antipsychotiques. Parmi les antipsychotiques, seul le sulpiride à faible dose est indiqué dans l'anxiété d'après le RCP, mais cette utilisation n'est pas scientifiquement fondée.
- *Troubles de la personnalité:* l'utilisation d'antipsychotiques est peu fondée (indication non mentionnée dans les RCP).
- Certains antipsychotiques sont également prescrits comme antiémétiques, 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)

- Schizophrénie et autres syndromes psychotiques comportant hallucinations, délire et agitation psychomotrice.
- Agressivité et agitation sévère, p.ex. dans la démence (seulement pour la rispéridone et l'halopéridol), dépendance à l'alcool et retard mental.
- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires.



Contre-indications

- Troubles de la conscience, coma.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier en cas d'usage parentéral et à doses élevées, surtout pour les antipsychotiques suivants: dropéridol, lévomépromazine, pimozide, sertindole, sulpiride et doses élevées d'halopéridol.

Effets indésirables

- Sédation accrue, hypotension orthostatique, chutes et troubles sexuels (fréquent: perte de libido, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation; rare: priapisme) [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme; ces symptômes sont dose-dépendants.
 - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Symptômes extrapyramidaux: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est 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.
- 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: surtout avec la clozapine.
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- 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.*).
- **Risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité 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: certains antipsychotiques (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine) bénéficient d'un long recul d'utilisation, sans effet tératogène avéré. Les données sur les autres médicaments ne sont pas suffisantes pour en évaluer les risques.
- Troisième trimestre et période d'allaitement: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, 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 accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- 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.*).
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprokinétiques 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.*).
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.

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

- En raison du risque d'effets indésirables graves, il est préférable de garder la dose aussi faible que possible, et la durée de traitement aussi courte que possible, en particulier 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 plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP.
- Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.
- Des symptômes de sevrage ont été décrits lors de l'arrêt brutal des antipsychotiques (notamment troubles gastro-intestinaux, agitation, anxiété, dyskinésie, acathisie), mais on ne dispose pas de preuves de bonne qualité à ce sujet. Il paraît prudent d'arrêter le traitement de manière progressive.
- L'administration intramusculaire de préparations dépôt (signalées au niveau des spécialités par la mention "à libération prolongée") peut favoriser l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique. Mais une telle administration ne favorise pas un suivi régulier, et la présence prolongée de la préparation dépôt dans l'organisme peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables graves [*voir*



Folia de mars 2013, Folia de novembre 2018 et Folia d'août 2022].

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 (*voir Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
- Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestatique 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

10.2.1.2. Thioxanthènes

10.2.1.3. Clotiapine

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

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 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le pimozide et le dropéridol sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); le dropéridol est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

10.2.2.1. Butyrophénones

10.2.2.2. Diphénylpipéridines

10.2.3. Benzamides

Positionnement

- Voir 10.2.
- Le sulpiride à faible dose est proposé dans les dépressions et l'anxiété, et en cas de symptômes somatiques sans explication médicale (indication qui ne figure pas dans le RCP), mais ces utilisations sont peu documentées. À forte dose, il est 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, administration et posologie

- Voir 10.2.

Interactions

- Voir 10.2.
- L'amisulpride est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).



10.2.4. Antipsychotiques atypiques

Positionnement

- Voir 10.2.
- L'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques "atypiques". L'amisulpiride (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.
- En raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques, la clozapine ne doit être utilisée que chez les patients dont les autres traitements antipsychotiques ont échoué, ou en cas de confusion aiguë associée à la maladie de Parkinson. Le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près. Si la clozapine est réintroduite trop brusquement après une période d'interruption, des effets indésirables cardiaques ou neurologiques peuvent survenir [voir Folia de septembre 2022].
- La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque [voir Folia de janvier 2015].
- Le sertindole expose à un risque plus élevé d'allongement de l'intervalle QT que les autres antipsychotiques.
- 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, dans des études bien conçues, 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 10.3.8.). 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.
- Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): également cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, épilepsie non contrôlée; insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique aiguë, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Olanzapine sous forme de préparation dépôt (mentionnée au niveau de la spécialité comme "à libération prolongée"): aussi cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension; insuffisance rénale sévère (RCP).
- Sertindole: insuffisance hépatique sévère (RCP); hypokaliémie ou hypomagnésémie; insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmies ou bradycardie; allongement de l'intervalle QT.

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.
- Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, hyperphagie boulimique).
- Cariprazine: aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques.
- **Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite): de plus, agranulocytose; effets anticholinergiques (Intro.6.2.3.).**



- La clozapine (et rarement la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone): myocardite **(au cours des premières semaines de traitement) et cardiomyopathie.**
- 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 november 2018*].
- Quétiapine et clozapine: 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'asénapine est un substrat du CYP1A2, et un inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La clozapine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'olanzapine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La palipéridone est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. 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 et du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine (une fois par semaine en début de traitement) et l'EKG.
- Sertindole: une surveillance ECG est nécessaire avant et pendant le traitement.

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.
- La vortioxétine.
- L'eskétamine.
- Le millepertuis.
- Les médicaments des troubles bipolaires.



Positionnement

- *Dépression*
 - Voir *guideline belge sur la dépression chez l'adulte* et *Folia de juillet 2018* pour plus de détails sur les avis mentionnés.
 - Évaluation de la dépression et place des antidépresseurs
 - Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (questionner sur les symptômes vitaux, évaluation du poids de la souffrance éprouvée, l'influence sur le fonctionnement et le 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), des mesures non médicamenteuses sont recommandées, telles que des conseils sur le mode de vie et un soutien psychologique.
 - En cas de dépression (modérée à) sévère, il est recommandé de traiter avec un antidépresseur, en combinaison avec une psychothérapie.
 - Au moment d'instaurer un traitement médicamenteux, il est important d'insister sur le fait que le traitement dure plusieurs mois et que le patient ne doit pas arrêter brutalement la prise du médicament à la fin de la période de traitement (*voir aussi la rubrique "Administration et posologie"*).
 - Choix de l'antidépresseur
 - En première ligne, un ISRS ou un ATC sont à privilégier. Les autres antidépresseurs (notamment les IRSN, la bupropione, les inhibiteurs des monoamine-oxydases) ne sont pas considérés comme des options de première ligne.
 - 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.
 - Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé dans les troubles dépressifs, mais son utilisation dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayée.
 - Évaluation du traitement antidépresseur
 - L'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste parfois qu'après deux à huit 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 au traitement combiné (psychothérapie + antidépresseurs) est bonne, il est recommandé de le poursuivre pendant au moins 6 mois après la stabilisation pour éviter une rechute. Si le patient refuse le traitement, une psychothérapie ou un traitement médicamenteux peut être choisi en consultation avec le patient. Les différentes options semblent avoir, à long terme, une efficacité comparable, mais le traitement combiné réduit le risque de rechute en cas de dépression sévère.
 - Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante, il est conseillé de demander un avis psychiatrique.
 - De nombreuses études négatives concernant les antidépresseurs n'ont pas été publiées, ce qui rend difficile l'évaluation de leur valeur réelle.
 - Enfants et adolescents
 - Chez les enfants et les adolescents dépressifs, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée



de manière convaincante. En particulier au début du traitement, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté [voir *Folia de novembre 2015*]. L'effet des antidépresseurs sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental n'est pas suffisamment documenté. La plupart des données sur l'usage d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine. La fluoxétine est le seul antidépresseur indiqué dans la dépression chez l'enfant et l'adolescent selon le RCP.

- Des données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adultes dépressifs, en particulier au début du traitement. Il est donc conseillé de commencer par une demi-dose. L'augmentation d'idées suicidaires ne peut être exclue pour aucun antidépresseur. D'un autre côté, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication à l'usage d'antidépresseurs. En cas de surdosage, les ATC, plus que les autres antidépresseurs, sont potentiellement fatals et doivent être prescrits avec la plus grande prudence en cas de risque important de suicide, particulièrement chez les patients ambulatoires.
- Les antipsychotiques n'ont pas de place dans la prise en charge de la dépression en première ligne.
- Dépression avec comorbidité
 - Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée (voir 10.3.8.). La dépression dans le contexte d'un trouble bipolaire doit être traitée par un psychiatre, étant donné le risque de déclencher un épisode maniaque lors de l'instauration de l'antidépresseur. Ce risque semble plus élevé avec les ATC et les IRSN.
 - 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 IRSN.
- *Autres pathologies (mentionnées comme indication dans certains RCP)*
 - Troubles obsessionnels compulsifs: les ISRS et la clomipramine ont une efficacité prouvée.
 - Trouble panique (formes sévères): les ISRS et la venlafaxine ont une efficacité prouvée.
 - Trouble anxieux généralisé (formes sévères) : les ISRS et les IRSN ont une efficacité prouvée.
 - Phobie sociale (formes sévères): les ISRS, la mirtazapine, la venlafaxine et les inhibiteurs réversibles de la MAO-A ont une efficacité prouvée.
 - Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec les ISRS et la venlafaxine, comparable à l'approche psychothérapeutique.
 - Boulimie nerveuse: la fluoxétine, le seul antidépresseur pour lequel la boulimie est mentionnée comme une indication dans le RCP, est le mieux étudié. Selon plusieurs guidelines, la fluoxétine doit toujours être associée à une psychothérapie.
 - Prévention de la migraine: l'amitriptyline a une efficacité prouvée (voir 10.9.2.); la place des ISRS et de la venlafaxine n'est pas claire.
 - Douleurs neuropathiques et autres douleurs chroniques: on utilise surtout les ATC et la duloxétine (voir 8.1.).
 - Éjaculation prématurée: la dapoxétine (indication mentionnée dans le RCP, voir 7.4.) et les autres ISRS utilisés (*off-label*) ont un rapport bénéfice/risque douteux [voir *Folia de janvier 2022*].
 - Enurésie nocturne: l'imipramine et l'amitriptyline sont encore exceptionnellement utilisés, mais seulement après exclusion de causes organiques et après échec des autres mesures.
- *Autres pathologies (non mentionnées comme indication dans les RCPs)*
 - Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone, la miansérine, la mirtazapine) n'est pas suffisamment étayée et est déconseillée dans le guideline belge sur l'insomnie, notamment en raison des effets indésirables [voir *Folia de juin 2019*].
 - Troubles de la personnalité: l'utilisation d'antidépresseurs dans les troubles de la personnalité sans



dépression associée n'est pas fondée.

- Syndrome prémenstruel sévère: les ISRS ont une efficacité prouvée et sont avancés comme premier choix dans certains guidelines. La venlafaxine et la clomipramine ont également une efficacité prouvée.
- Symptômes de la ménopause: certains ISRS et la venlafaxine ont un effet modeste sur les bouffées de chaleur, mais ne sont pas recommandés en raison de leur rapport bénéfice/risque défavorable.
- Pour faciliter le sevrage tabagique, la bupropione (syn. amfébutamone) et la nortriptyline sont utilisées (voir 10.5.2).
- Incontinence d'effort chez la femme: la duloxétine est parfois utilisée, sans effet convaincant (voir 7.1.).

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), qui persistent parfois très longtemps après l'arrêt d'un ISRS ou d'un IRSN [voir *Folia de mars 2020*].
- Tremblements et sudation excessive.
- 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. Environ la moitié des personnes qui diminuent progressivement les antidépresseurs présentent des manifestations de sevrage. Celles-ci sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois [voir *Folia de juin 2022*].
- Effets anticholinergiques (voir *Intra.6.2.3*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine.
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC et apparentés, les ISRS et la bupropione (voir *Intra.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 IRSN, voir *Folia de juin 2016*).
- Risque accru d'agressivité et d'idées 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 léthal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter une dépression sévère pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. L'interruption brutale du traitement doit certainement être évitée. Cependant, **il convient 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.** La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS fluoxétine, citalopram et sertraline et les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline. **Un risque légèrement accru de malformations cardiaques ne peut être exclu avec la paroxétine ou avec d'autres ISRS.**
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère 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 (*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.*). En particulier l'association d'un IMAO avec un ISRS doit être évitée.
- Sédation accrue 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, la carbamazépine.
- **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques 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 pas de données probantes. 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 longue durée est parfois proposé.
- L'arrêt progressif du traitement réduit le risque de symptômes de sevrage. Des symptômes de sevrage sévères peuvent nécessiter la reprise de l'antidépresseur ou une réaugmentation de la dose, avant de reprendre un schéma de sevrage plus progressif [*voir Folia de juin 2022*].
- 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 des symptômes de sevrage éventuels.
- 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.
- Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre 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 (voir Intro.6.2.2.).
- Sur le site Web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont considérées comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements.
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline [voir Folia d'octobre 2021].
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [voir Folia mars 2020].
- Comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) [voir Folia juin 2020].
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- 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 risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.); maculopathie.

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.**
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [voir Folia de mai 2020].**

Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, 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 1c. dans Intro.6.3.); ils



différent 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, l'escitalopram et la sertraline sont des substrats du CYP2C19 et des inhibiteurs du CYP2D6; le citalopram et la sertraline sont de plus des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La fluoxétine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
- La fluvoxamine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
- La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp.

Administration et posologie

- Voir 10.3.

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 TDAH), et est discutée en 10.4.

Positionnement

- Voir 10.3.
- L'efficacité de la réboxétine est très contestée.

Contre-indications

- Association d'inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, administration et posologie

- Voir 10.3.
- La réboxétine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

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 -bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique.

Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies cardiaques, troubles de la conduction cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- L'amitriptyline, la dosulépine: insuffisance hépatique sévère (RCP).



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 d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs de ce groupe 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 et la clomipramine sont des substrats du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); l'amitriptyline est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La nortriptyline est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) et de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

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 (RCP).
- Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée. Sur le site Web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", la venlafaxine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

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.
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [voir *Folia de mars 2020*].
- Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.
- Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés); abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance (voir *Folia de février 2020*).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse** [voir *Folia de mai 2020*].

Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, 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, et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradréline et de la dopamine

La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradréline et de la dopamine. 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 nerveuse ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

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 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.



10.3.3. Inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO)

Positionnement

- Voir 10.3.
- La phénelzine, un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B, est retirée du marché depuis juillet 2019 mais elle peut être prescrite en préparation magistrale.
- 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.
- L'utilisation d'inhibiteurs de MAO dans le traitement de la dépression doit se fonder sur une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, notamment en raison de leurs effets indésirables et des nombreuses interactions.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (voir 10.3., rubrique "Interactions") et de dextrométhorphan.
- Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
- Moclobémide: aussi galactorrhée.

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.**
- 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.

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 -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 -adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H 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.
- 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 [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 déconseillée dans le guideline belge sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*.

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 élevés que les taux normaux; insuffisance hépatique (RCP).
- Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Miansérine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression 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, mirtazapine: priapisme [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).
- Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique, lithiases vésiculaires [voir *Folia de mai 2019*].

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 miansérine est un substrat du CYP2D6 (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 (voir rubrique "Contre-indications" et *Folia de mai 2014*); la prudence s'impose en cas d'usage chez les patients présentant une dépendance à l'alcool.
- 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.

10.3.5. Vortioxétine

La vortioxétine modulerait l'activité des récepteurs de la sérotonine et l'activité d'autres neurotransmetteurs (dopamine, la noradrénaline), et inhiberait le transporteur de la sérotonine. Elle exerce surtout une activité sérotoninergique.



Positionnement

- Voir 10.3.
- La vortioxétine ne présente pas de plus-value par rapport aux autres antidépresseurs. Des études comparatives avec les ISRS sont nécessaires pour mieux évaluer la place de la vortioxétine. Il n'existe pas d'études à long terme.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhée, constipation: fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, rêves anormaux, vertiges...): très fréquent.
- Prurit: fréquent.
- Angioedème, urticaire.
- Syndrome sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (p.ex. du système gastro-intestinal).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.
- Comme pour les ISRS: notamment suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse** [voir Folia de mai 2020].

Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des antithrombotiques, des AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatémie en cas d'association à des diurétiques.
- Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant une activité sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- La vortioxétine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.6. Eskétamine

Positionnement

- Voir 10.3. et Folia de juillet 2021.
- L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine, un anesthésique (uniquement administré par voie parentérale). La kétamine par voie intraveineuse est également utilisée off-label dans la dépression résistante, mais cette utilisation n'est pas suffisamment étayée.
- L'eskétamine a pour indications le traitement des épisodes dépressifs dits résistants ou le traitement aigu et à court terme d'un épisode dépressif constituant une urgence psychiatrique.
- L'eskétamine intranasale est uniquement une thérapie adjuvante aux autres antidépresseurs. Selon des



données de qualité faible à modérée, l'effet antidépresseur apparaît rapidement. Les études étaient de courte durée. L'effet de l'eskétamine doit être évalué à plus long terme et comparativement à d'autres traitements utilisés dans ces situations cliniques difficiles.

- L'hypothèse selon laquelle l'eskétamine réduirait les comportements suicidaires n'a pas été confirmée.
- Compte tenu des nombreux effets indésirables, parfois graves, de l'eskétamine, le rapport risque/bénéfice reste à clarifier.
- L'eskétamine est un médicament "assimilé aux stupéfiants" (voir *Intro.2.10.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères résistants, c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs.
- Le traitement aigu à court terme d'un épisode dépressif modéré à sévère, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Contre-indications

- Maladie vasculaire anévrysmale, malformations artérioveineuses, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire récent.

Effets indésirables

- Dépendance et abus.
- Affections psychiatriques: syndrome de dissociation.
- Affections du système nerveux: étourdissements, somnolence (des cas de sédation profonde ont été rapportés), vertiges, maux de tête, dysgueusie, hypoesthésie.
- Nausées et vomissements; sécheresse et inconfort nasal, irritation de la gorge.
- Troubles des voies urinaires (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite).
- Augmentation importante de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

- Sur base d'études chez l'animal avec la kétamine, l'eskétamine est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement, elle pourrait induire une toxicité neurologique et squelettique.

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central; en cas d'utilisation concomitante de tramadol à fortes doses: risque de dépression respiratoire.
- En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
- En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
- L'eskétamine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes du CYP (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'eskétamine intranasale doit être prescrite par un psychiatre. Elle est destinée à être auto-administrée par le patient, dans un cadre clinique approprié, sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Les patients doivent être suivis (troubles de la conscience et hypertension) pendant au moins deux heures après l'administration, et ne peuvent pas conduire ou utiliser de machine avant le lendemain.

10.3.7. 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 plus efficace que le placebo dans des études sur la dépression légère à modérée, et dans des études de courte durée, son efficacité est comparable à celle des ISRS. Son effet sur la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayé. De façon globale, il a peu d'effets indésirables.

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 puissant du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.), avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [voir Folia octobre 2005].
- Une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir Folia de novembre 2021, incluant des mesures envisageables pour éviter l'interaction].

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.

10.3.8. Médicaments des troubles bipolaires

Positionnement

- Voir Folia de février 2014.
- Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaco-dépressifs, consistent en la survenue d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques en alternance, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des épisodes 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/valproate (voir 10.7.1.1.) sont les médicaments les mieux documentés. Lorsqu'un traitement d'entretien est prévu, le lithium est la molécule dont l'efficacité sur les récurrences d'épisodes maniaques a été la mieux documentée. Un antipsychotique est utilisé 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. L'acide valproïque/valproate est contre-indiqué chez la femme enceinte. 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 dépressif*, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques. Les antidépresseurs, en particulier les antidépresseurs tricycliques et les IRSN, peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans la dépression bipolaire. En cas de dépression bipolaire sévère, un ISRS peut être associé au lithium ou à l'antipsychotique.
- Un *traitement chronique régulateur de l'humeur* est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus. Seul le lithium a été associé à une diminution du taux de suicides chez les patients atteints de troubles bipolaires. Autres options thérapeutiques: les antipsychotiques (*voir 10.2.*) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*), la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la lamotrigine (*voir 10.7.1.2.*) dans la prévention des épisodes dépressifs. Les antidépresseurs peuvent provoquer un accès (hypo)maniaque s'ils ne sont pas administrés en association avec un médicament thymorégulateur.

10.3.8.1. 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 10.3.8.*

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde récent.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

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.
- 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 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 donc préférable d'éviter l'utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse et si nécessaire: maintenir les concentrations plasmatiques aussi faibles et constantes que possible. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né. Lors de l'utilisation de lithium pendant la grossesse, une surveillance supplémentaire est requise.**
- **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 et thyroïdienne est nécessaire, ainsi qu'un ECG.
- La lithémie doit être évaluée une semaine après l'initiation du traitement, après des ajustements de dose ou en cas de maladie intermittente (par exemple infection grave ou problème rénal).
- Il est souhaitable d'évaluer au moins tous les six mois la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne et l'ionogramme (Na, K, Ca).
- 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).
- Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse, il est conseillé de recourir à des méthodes de contraception efficaces en cas de traitement au lithium, en tenant compte des interactions possibles.

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 pour le traitement d'entretien; des concentrations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.
- En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent.

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 TDAH)
- les médicaments utilisés dans la narcolepsie.

Positionnement

- TDAH
 - Voir *Folia de février 2016*.
 - L'instauration d'un traitement médicamenteux du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) nécessite un diagnostic par une équipe spécialisée.
 - Dans des études menées chez des enfants atteints d'un TDAH sévère, les médicaments TDAH ont été associés à un effet à court terme sur les principaux symptômes que sont l'hyperactivité, l'impulsivité



et le déficit d'attention. Chez les enfants de moins de six ans, ces médicaments ne sont pas suffisamment évalués; leur utilisation dans ce groupe d'âge est déconseillée dans les RCP.

- Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) bénéficie du plus long recul d'utilisation. Il est aussi utilisé (pour certaines spécialités *off-label*) chez les adultes avec TDAH, mais le rapport bénéfice/risque dans ce groupe est incertain.
- L'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) est aussi utilisé chez les enfants et les adultes avec TDAH. L'atomoxétine n'est plus disponible depuis septembre 2023.
- La lisdexamfétamine (une prodrogue de la dexamphétamine) est commercialisée pour une utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. Une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doit être réalisée [voir *Folia de mai 2022*]. La dexamphétamine est parfois prescrite sous forme de préparation magistrale.
- La guanfacine (un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) a pour seule indication le traitement du TDAH chez l'enfant en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants. Une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doit être réalisée [voir *Folia de février 2017*].
- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments restent limitées. On ne dispose que de très peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses.
- Le traitement, souvent à vie, de patients adultes atteints de TDAH avec des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas été suffisamment démontrées, appelle une grande prudence. Notamment en raison de la dépendance que peuvent créer certains médicaments.
- 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: TDAH (enfants et, dans certains RCP, adultes) et narcolepsie.
- Atomoxétine: TDAH (enfants et adultes).
- Guanfacine: TDAH (enfants, en cas d'échec des stimulants).
- Lisdexamfétamine: TDAH (enfants, en cas d'échec du méthylphénidate).
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie.
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie.
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Contre-indications

- Méthylphénidate: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladie cardio-vasculaire, dépression sévère, psychose, troubles bipolaires et hyperthyroïdie.
- Atomoxétine: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardio-vasculaires.
- Modafinil: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardio-vasculaires.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Lisdexamfétamine: hypertension modérée à sévère, maladie cardiovasculaire, traitement concomitant par IMAO, hyperthyroïdie, glaucome.
- Modafinil: grossesse.
- Oxybate: dépression sévère.



- Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), insuffisance hépatique sévère (RCP).

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.
- Stimulants et atomoxétine: des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires, 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, priapisme (rare) [voir Folia d'octobre 2021]. 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.
- Lisdexamfétamine: aussi diminution d'appétit et perte de poids, vertiges, somnolence, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, fièvre, dyspnée, rash, retard de croissance pendant le traitement. Des cas de mort subite ont été décrits chez des enfants et des adolescents.
- 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 (notamment risque d'abus, psychose); énurésie.
- Pitolisant: aussi nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)** n'ont pas été associées à des anomalies congénitales mais les données sont rares. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
 - **Le modafinil est déconseillé pendant la grossesse en raison de la possibilité d'un risque accru d'anomalies congénitales (cardiaques) et de retard de croissance.**
 - En ce qui concerne l'**atomoxétine**, et surtout en ce qui concerne la **guanfacine, l'oxybate et le pitolisant**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels. L'utilisation d'oxybate au moment de l'accouchement peut provoquer une somnolence chez le nouveau-né.
- **Allaitement**
 - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)** n'ont pas été associées à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période d'allaitement, il faut être attentif à l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.
 - En ce qui concerne le **modafinil, l'atomoxétine, la guanfacine, l'oxybate et le pitolisant**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels. En cas d'utilisation d'oxybate



pendant la période l'allaitement, il faut être attentif à l'apparition de somnolence chez l'enfant.

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.
- 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 Ic. dans Intro.6.3.*).
- Lisdexamfétamine: risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments avec effets sérotoninergiques tels que les ISRS, IRSN (à propos du syndrome sérotoninergique, *voir Intro.6.2.4.*); potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes; diminution de l'effet des antihypertenseurs; modification du temps d'élimination en cas de prise de médicaments modifiant le pH urinaire.
- Oxybate: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- Pitolisant: diminution possible de son efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H; 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.*).
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le modafinil est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- 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.
- Lisdexamfétamine: risque d'abus. Une réduction de dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Le méthylphénidate est parfois vendu illégalement et utilisé comme stimulant à des fins récréatives.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

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 à la nicotine
- les médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes.



10.5.1. Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool

Positionnement

- Sevrage éthylique
 - *Voir Folia de mars 2016*
 - En cas de diminution abrupte de prise d'alcool, des symptômes de sevrage sont possibles. Le risque d'encéphalopathie de Wernicke est présent en cas d'abus chronique d'alcool et ce risque augmente en cas de sevrage.
 - Les symptômes de sevrage légers à modérés disparaissent souvent spontanément, sans devoir recourir à un traitement médicamenteux.
 - Les *benzodiazépines* ont une place prédominante dans le sevrage éthylique aigu, pour réduire le risque de délire et éviter l'apparition de crises épileptiques. Cette indication est mentionnée uniquement dans le RCP du diazépam (*voir 10.1.1.*).
 - Les *antipsychotiques* sont utilisés, *off-label*, 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.
 - *Thiamine (vitamine B)* constitue la base de la prévention et du traitement de l'encéphalopathie de Wernicke (*voir 14.2.2.1.*). Son administration est à envisager en cas d'arrêt ou de réduction drastique de la consommation d'alcool, comme par exemple lors d'une hospitalisation.
- Prévention des rechutes
 - *Voir Folia d'avril 2016.*
 - La prévention de rechutes consiste à prévenir un retour à l'alcoolodépendance. La stratégie de prévention peut viser aussi bien l'abstinence que la réduction de la consommation d'alcool.
 - 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, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone sont indiqués dans la prise en charge de certains aspects de la dépendance à l'alcool. Le baclofène, la gabapentine et le topiramate sont aussi utilisés, mais *off-label*.
 - L'acamprosate, un médicament qui cible les récepteurs GABA et NMDA, a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool.
 - Le disulfirame n'est plus commercialisée comme spécialité en Belgique depuis mars 2023, mais il peut être prescrit en magistrale (*voir Folia de juin 2023*). Il est utilisé comme thérapie dissuasive chez des patients motivés et bien suivis, dans le but d'atteindre l'abstinence. Son profil d'efficacité et d'innocuité est peu documenté. Une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque s'impose. En raison de sa longue demi-vie, le disulfirame peut être débuté au plus tôt 24 heures après une prise d'alcool, et peut provoquer des réactions graves en cas de prise d'alcool jusqu'à 15 jours après son arrêt.
 - Le nalméfène (*voir Folia de juin 2014*), un antagoniste des récepteurs opioïdes apparenté à la naltrexone, n'a qu'une place limitée pour aider à réduire la consommation d'alcool des patients non abstinentes. Ses effets indésirables sont nombreux.
 - La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (*voir 10.5.3.*), a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool.
 - Le baclofène (un analogue du GABA, *voir 10.8.*) est utilisé *off-label*. Il semble avoir un effet sur le maintien de l'abstinence d'alcool et sur le nombre de jours de consommation d'alcool. Il est utilisé à doses modérées (jusqu'à 80 mg). Son profil d'innocuité semble rassurant à des doses quotidiennes entre 30 et 300 mg de baclofène.
 - La gabapentine est utilisé *off-label* dans la prévention des rechutes. Les personnes qui ont beaucoup de symptômes de sevrage (ou sévères) semblent mieux répondre à la gabapentine. Son efficacité est



discutée. La gabapentine peut donner lieu à une addiction (voir *Folia de février 2020*).

- Le topiramate (un antiépileptique, voir 10.7.1.4.) est utilisé *off-label* dans l'alcoolodépendance. Son efficacité a été démontrée comme traitement d'initiation à l'abstinence (chez une personne consommant toujours activement de l'alcool). Des études à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la dose et la durée optimales.

Indications (synthèse du RCP)

- Acamprosate et disulfirame: alcoolodépendance, pour le maintien de l'abstinence d'alcool.
- Nalméfène: alcoolodépendance, pour la réduction de la consommation d'alcool.
- Naltrexone: dépendance à l'alcool (et aux opioïdes), pour le maintien de l'abstinence d'alcool.

Contre-indications

- Acamprosate: insuffisance rénale (RCP).
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire, insuffisance hépatique (RCP).
- Nalméfène: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Acamprosate, disulfirame et nalméfène: sur le site Web "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl", l'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Acamprosate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée), impuissance et perte de la libido.
- 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, palpitations, spasmes musculaires; rarement hallucinations, confusion.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rare: hallucinations.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse.** L'alcool constitue un risque majeur pour l'enfant à naître (risque de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale). Les données sont insuffisantes pour déterminer le risque de l'acamprosate, du disulfirame, du nalméfène et de la naltrexone chez l'enfant à naître. Il est préférable d'arrêter l'alcool sans la prise de ces médicaments. **Le disulfirame peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale si la femme enceinte consomme de l'alcool pendant le traitement.**
- **Allaitement.** En cas de dépendance à l'alcool, l'allaitement n'est pas recommandé. La naltrexone n'est que partiellement excrétée dans le lait maternel. Des données sur l'acamprosate, le disulfirame et le nalméfène manquent.

Interactions

- Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K; risque de réactions psychotiques en cas d'utilisation simultanée de métronidazole (jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame) ; risque de troubles du comportement et de la coordination en cas d'utilisation simultanée d'isoniazide. Le disulfirame est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Nalméfène: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage et de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.



10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine

Positionnement

- La substitution nicotinique, la bupropione (*voir 10.3.2.3.*), la nortriptyline (*voir 10.3.2.1.*) et la varénicline (indisponible depuis juin 2021) 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. L'expérience avec les substituts de nicotine est la plus grande; leur profil d'innocuité semble être le plus favorable.
- L'association de nortriptyline, de bupropione ou de varénicline à une substitution nicotinique n'est pas utile chez la majorité des patients.
- Toutes les études avec ces médicaments ont été faites chez des fumeurs motivés en combinaison avec un soutien comportemental. Chez les patients motivés pour un sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'offre aucun avantage [*voir Folia de juin 2017*].
- Il ressort d'études que l'e-cigarette avec nicotine permet rarement d'arrêter de fumer des cigarettes normales; le plus souvent, elle permet une réduction du nombre de cigarettes fumées par jour. L'innocuité à court et à long terme n'est pas claire. Des cas de surdosage de nicotine sont rapportés, ainsi que des cas de toxicité grave liés à certains composants de l'e-cigarette.

Grossesse et allaitement

- *Voir Folia de juillet 2016*
- Le tabagisme est nocif pour la grossesse et pour l'enfant à naître.
- Les mesures non médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique sont certainement à privilégier, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse.
- Les *substituts nicotiniques* sont l'option la plus sûre, les préparations à libération discontinuée (gomme à mâcher, comprimés à sucer, spray buccal, solution pour inhalation) étant à privilégier.
- Varénicline: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Bupropione: les données sur l'utilisation pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
- L'utilisation de l'e-cigarette pendant la grossesse et la période d'allaitement est déconseillée en raison du manque de données sur la composition et la sécurité d'utilisation.
- Il est préférable de ne pas allaiter pendant 2 à 3 heures après l'utilisation de chewing-gum, de comprimés, de spray ou d'inhalateur contenant de la nicotine.

10.5.2.1. Substitution nicotinique

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

- Troubles cardio-vasculaires récents ou instables.



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 intoxication à la nicotine: nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse.
- Ces 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.

Posologie

- Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

10.5.2.2. Bupropione

La bupropione (syn. amfébutamone) 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

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, schizophrénie.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.2.) et ceux des stimulants centraux (voir 10.4.).
- Insomnie (fréquent), convulsions (rare).
- Des cas de priapisme ont été rapportés [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Fièvre.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Hypertension.



Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (voir 10.3.).
- Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou sur l'enfant.

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.

10.5.2.3. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. Elle est indisponible depuis juin 2021.

Positionnement

- Voir 10.5.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Effets indésirables

- Nausées, troubles du comportement alimentaire.
- Céphalées, troubles du sommeil.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Rêves anormaux, insomnie.
- 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

- Les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

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.

10.5.3. Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes

Positionnement

- Voir *Folia novembre 2009 et février 2010*.
- Les interventions psychosociales sont la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée et ne sont utiles que lorsqu'ils sont associés à une approche psychosociale.
- 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 en prévention des rechutes dans le cadre de la dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1*).
- Traitement de substitution
 - 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, associée ou non à la naloxone; par voie sous-cutanée, sous forme de préparation dépôt). L'objectif est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale de la personne souffrant d'une dépendance. 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. Si la décision est prise de donner une ou plusieurs doses quotidiennes de méthadone ou de buprénorphine par voie sublinguale au patient, il importe de continuer à suivre le patient, et de délivrer les médicaments dans un emballage sécurisé pour les enfants. L'injection de buprénorphine par voie sous-cutanée sous forme de préparation dépôt ne doit être effectuée que par un professionnel de la santé.
 - Dans l'association fixe buprénorphine + naloxone, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale. La naloxone n'atteint pas la circulation générale, suite à l'effet de premier passage hépatique, sauf en cas de saturation du système enzymatique hépatique lors de l'utilisation de doses (trop) élevées. En cas d'usage abusif de cette association, par administration intraveineuse de comprimés écrasés, la naloxone inhibera l'effet de la buprénorphine et provoquera des symptômes de sevrage, l'effet de premier passage étant contourné.
- En cas de surdosage aigu aux opioïdes, la naloxone est utilisée (*voir 20.1.1.8*).

Indications (synthèse du RCP)

- Buprénorphine: dépendance aux opioïdes.
- Naltrexone: dépendance (à l'alcool et) aux opioïdes.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (*voir 8.3*).
- Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes. Sur le site Web "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la naltrexone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.



Effets indésirables

- Méthadone et buprénorphine: ceux des opioïdes (voir 8.3).
- **Méthadone: aussi 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.
- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): réactions au site d'injection.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rarement hallucinations.
- Naloxone: fréquent à très fréquent: vertiges, céphalées, tachycardie, nausées, hypotension, hypertension; peu fréquent: arythmie; très rare: fibrillation, arrêt cardiaque, convulsions.
- 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

- **Grossesse:**
 - L'utilisation chronique d'opioïdes chez la mère entraîne un risque de dépression respiratoire et des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (voir Folia de décembre 2006). Dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes, un traitement de substitution par buprénorphine chez la femme enceinte entraînerait moins de risques néonataux par rapport à un traitement de substitution par méthadone (voir Folia de juin 2023).
 - Naloxone et naltrexone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement:**
 - L'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement doit se faire avec prudence. Une diminution de la respiration, une somnolence, une constipation, une absence de prise de poids et une mauvaise tétée peuvent se rencontrer chez l'enfant allaité.
 - Buprénorphine et naloxone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
 - Méthadone et naltrexone: les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible, ou, dans le cas de la méthadone, la quantité ingérée via le lait semble être bien tolérée par l'enfant. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou l'enfant.

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.).
- La naloxone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): **en cas d'injection par voie intravasculaire, il y a un risque de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'événements thromboemboliques.** Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.

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

- Les médicaments antiparkinsoniens disponibles exercent un effet symptomatique et peuvent améliorer la qualité de vie des patients. Aucun médicament ne modifie le processus neurodégénératif sous-jacent.
- Le traitement implique des approches pharmacologiques (généralement des préparations de lévodopa prescrites avec ou sans autres médicaments) et non pharmacologiques (comme les thérapies physiques, l'ergothérapie et l'orthophonie).
- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial chez le patient d'un certain âge. Son action est plus rapide que les agonistes dopaminergiques, et ses effets indésirables, comme les dyskinésies, plus fréquents. Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.
- Des preuves solides soutiennent l'utilisation de la lévodopa et des agonistes de la dopamine pour les symptômes moteurs à tous les stades de la maladie.
- Pour limiter les complications motrices dues à la lévodopa, il est possible de fractionner davantage la dose quotidienne de lévodopa, ou d'y ajouter un traitement adjuvant (*add-on*) comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT, ce qui permet de réduire 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'apomorphine en injection sous-cutanée, ou la lévodopa (+ carbidopa) en gel directement administré par sonde dans le duodénum, sont réservées aux patients à des stades plus évolués de la maladie.
- Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson 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.
- Des problèmes psychiques surviennent souvent au cours de la maladie, tels que des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs principalement. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration.
- Dans le cas d'une psychose, la clozapine est le médicament avec le plus de preuves. En cas de contre-indication, la quétiapine est une alternative utilisée; son efficacité est nettement moins documentée, elle est bien tolérée et non associée à une détérioration motrice. Les autres antipsychotiques sont contre-indiqués vu le risque d'aggravation des symptômes moteurs.
- Pour la dépression, il y existe peu de données positives; une efficacité a été démontrée pour certains ATC (p.ex. la nortriptyline), ISRS (p.ex. le citalopram et la paroxétine), et IRSN (p.ex. la venlafaxine).
- Pour les troubles cognitifs, des approches non-médicamenteuses, comme une activité physique ou une activité sociale, peuvent avoir un effet positif sur le déclin.

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

- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial chez le patient d'un certain âge. Son action est plus rapide que les agonistes dopaminergiques, et ses effets indésirables, comme les dyskinésies, plus fréquents. Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.
- 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. Pour la préparation administrée par sonde duodénale, la lévodopa est associée à la carbidopa, un autre inhibiteur de la dopadécarboxylase.
- L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et le délai avant une amélioration est parfois long.

Contre-indications

- Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères.
- Psychose.
- Glaucome à angle fermé.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, diarrhée, hypotension orthostatique.
- Chez les patients âgés en particulier: troubles psychiques comme l'agitation, confusion, dépression; somnolence et endormissements soudains.
- Troubles du contrôle des impulsions avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité; beaucoup plus rarement qu'avec les agonistes dopaminergiques [voir Folia de mars 2019].
- Après plusieurs années de traitement par la lévodopa: diminution progressive de la durée d'action ("*wearing-off*" ou "aggravation de fin de dose"), dyskinésies (mouvements involontaires anormaux) et épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet ("*phénomène on-off*").
- Effets indésirables tardifs plus rares: hallucinations, insomnie, cauchemars, psychose, délire; polyneuropathie.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir Intro.6.2.5.).

Grossesse et allaitement

- **Allaitement:** la lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de repas riches en protéines; à prendre donc de préférence 30 minutes avant le repas ou 1 heure après le repas.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- 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 accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique excessive 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 préparation à base 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).
- L'arrêt brutal du traitement est à éviter en raison du risque de syndrome malin des antipsychotiques.
- Une augmentation progressive de la dose est recommandée, surtout chez les personnes âgées.
- Une coloration brun noir des urines pendant le traitement est possible en raison des métabolites de la lévodopa.
- Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les patients parkinsoniens, mais aucune relation causale avec des médicaments n'a pu être établie.

10.6.2. Agonistes dopaminergiques

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 agissent moins vite sur les symptômes moteurs que la lévodopa. À long terme, l'apparition des dystonies et dyskinésies est moins fréquente avec les agonistes dopaminergiques. Ils sont utilisés pour le traitement de maladies de Parkinson à début précoce ("*young or early onset Parkinson's disease*"). Il faut tenir compte d'effets indésirables fréquents.
- 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 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.
- Le pramipexole, la rotigotine et le ropinirole sont parfois utilisés dans le *restless legs syndrome* ou syndrome des jambes sans repos [voir *Folia de février 2015*].
- La bromocriptine est également utilisée en prévention ou pour l'inhibition de la lactation pour des raisons médicales [voir 6.8.].

Contre-indications

- Apomorphine: dépression respiratoire; démence; troubles psychomoteurs; insuffisance hépatique (RCP).
- Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardiovasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.
- Ropinirol: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Effets similaires aux effets indésirables de la lévodopa: hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.
- Hallucinations et autres réactions psychotiques.
- Somnolence et endormissement soudain; influence négative possible sur l'aptitude à conduire.
- Troubles du contrôle des impulsions (fréquent) [voir *Folia de mars 2019*]: boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité.
- Oedème des membres inférieurs.
- Risque de syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intro.6.2.5*).
- Bromocriptine: spasmes vasculaires, et réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie,



péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée.

- 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 gastroprokinétiques.
- Sédation accrue 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 Ic. dans Intro.6.3*).
- Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3*).

Précautions particulières

- Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine; à répéter régulièrement par la suite.
- Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de maladie de Raynaud.
- Bromocriptine: un suivi rapproché s'impose également en cas 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*].

10.6.3. Inhibiteurs de la COMT

Lentacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action. La tolcapone n'est plus commercialisée depuis mai 2020.

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.

Contre-indications

- Phéochromocytome.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
- Insuffisance hépatique (RCP).

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).



Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'informations pour l'allaitement).

Précautions particulières

- Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.

10.6.4. Inhibiteurs de la MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline inhibent la monoamine oxydase B (MAO-B), en grande partie responsable de la dégradation centrale de la dopamine.

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: rétinopathie.
- Sélégiline: traitement concomitant avec des SSRI, SNRI, antidépresseurs tricycliques et sympathicomimétiques; présence d'ulcère gastro-duodéal.
- Rasagiline et safinamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Accentuation des effets indésirables de la lévodopa, avec exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une diminution de la posologie de la lévodopa améliore ces effets secondaires.
- Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.
- Hypotension.
- Précordialgies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Myopathie.
- Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.
- Troubles mictionnels.
- Rasagiline: aussi leucopénie, conjonctivite.
- Safinamide: aussi cataracte et autres troubles oculaires.
- Sélégiline: aussi bradycardie; légère augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (pas d'informations). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

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.).

- La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. 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 et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.
- Mieux vaut éviter de prendre ces médicaments le soir.

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 pour lutter contre les tremblements. En début de traitement, ils sont parfois utilisés seuls; en général, ils sont 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 métopropramide 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; un usage systématique et prolongé est déconseillé 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

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations selon la molécule). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

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.



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 en cas de complications motrices liées à l'utilisation chronique de lévodopa.

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

- Ceux des constituants.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Posologie

- La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (voir 10.6.1.).

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
 - le zonisamide.
- Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, par exemple 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
 - Le cénobamate.
- Antiépileptiques à usage limité:
 - l'éthosuximide
 - le felbamate
 - le rufinamide
 - le stiripentol
 - la vigabatrine
 - certaines benzodiazépines (voir 10.1.1.).

Positionnement

- *Epilepsie*
 - D'une part, il y a la prise en charge en aigu des crises convulsives tonico-cloniques. Un traitement préventif chronique à base d'antiépileptiques peut parfois être envisagé. 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).

- 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 le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital, de la lamotrigine et de la phénytoïne). Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera nécessaire.
- Chez la femme en âge de procréer, le choix de l'antiépileptique doit tenir compte du risque de tératogénicité de certains antiépileptiques (voir la rubrique "Grossesse et allaitement" et Folia d'avril 2023).
- Il n'est pas établi à quel moment il convient d'arrêter un traitement antiépileptique chronique; cette décision doit être prise individuellement. La dose doit être réduite progressivement.
- Chez les personnes âgées, le choix de l'antiépileptique doit tenir compte de la tolérance, ainsi que des comorbidités et des autres médications. Certaines sources EBM privilégient la lamotrigine et le lévétiracétam.
- *Autres indications*
 - Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, gabapentine, prégabaline (voir 8.1. et Fiche de Transparence "Douleurs neuropathiques").
 - Prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool: gabapentine et topiramate (off-label, voir 10.5.1.).
 - Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (voir 10.3.8.).
 - Traitement préventif de la migraine: acide valproïque, valproate, topiramate (voir 10.9.2.).
 - Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte; les antidépresseurs sont les médicaments de première intention (voir 10.3.).
 - Surpoids: topiramate (off-label, voir 10.7.1.4.).

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) avec certains antiépileptiques, tels que la vigabatrine, le zonisamide, et le topiramate.
- 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.), avec la carbamazépine et oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine, et rapporté avec le pérampanel, le rufinamide et le cénobamate.
- Troubles du métabolisme thyroïdien pour certains antiépileptiques comme la phénytoïne, la carbamazépine et le topiramate.

Grossesse et allaitement

- **Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité.** Dans bon nombre de cas d'épilepsie,



ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque des crises épileptiques sur le fœtus. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure l'épilepsie elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible. Chez les femmes non-épileptiques avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception (*voir Folia avril 2023*).

- **L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative.** Il est associé à un risque **plus important** de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) **par rapport aux autres antiépileptiques** [*voir Folia de décembre 2014 et Folia de mars 2015*] et provoque des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (*voir 10.7.1.1.*) (*voir Folia d'avril 2023*).
- Avec la **carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate**, il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. La **primidone** se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Concernant les antiépileptiques plus récents, les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse ne sont pas ou insuffisamment connus, les données étant trop limitées (lacosamide, brivaracétam, tiagabine, pérampanel, felbamate, rufinamide, zonisamide, cénobamate) ou équivoques (gabapentine, prégabaline) (*voir Folia d'avril 2023*).
- Sur base des données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques (*voir Folia d'avril 2023*). Avec certains antiépileptiques, un effet sédatif est susceptible de se manifester chez le nouveau-né.
- Des troubles neurodéveloppementaux 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 nécessaire, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. 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.
- La prescription de l'**acide valproïque** aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions spécifiques [*voir Folia de juin 2018*].
- Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 0,4 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.*), jusqu'à la fin du premier trimestre. Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes sous antiépileptiques, selon nos principales sources.

Interactions

- Sédation accrue 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).
- De nombreux antiépileptiques sont de puissants inducteurs enzymatiques (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), ce qui peut entraîner de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (notamment les antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et avec d'autres antiépileptiques. Parmi les interactions importantes, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir les Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction*].
- D'autres antiépileptiques sont des inhibiteurs (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).



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 chez les filles et les femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse possible) dans de nombreuses formes d'épilepsie généralisée idiopathique, se manifestant par des absences, des myoclonies et/ou des crises tonico-cloniques généralisées. 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 10.3.8.) et en intraveineux dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines, mais ces indications ne figurent 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 et le symbole ▼ au niveau des spécialités].

Indications (synthèse du RCP)

- Épilepsie généralisée idiopathique.
- Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'un épisode maniaque de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré (pas tous les RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- 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.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée: fréquent. Pancréatite.



- Prise de poids: fréquent.
- Perte de cheveux (réversible).
- Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives; vertiges et tremblements (rarement parkinsonisme réversible).
- 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.
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes.
- Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose.
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales.

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 (telles que *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.
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

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 40 et 100 µg/ml.

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

- Voir 10.7.
- La lamotrigine est également utilisée pour prévenir les épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires (voir 10.3.8.).



Indications (synthèse du RCP)

- Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales ou généralisées 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 des crises d'épilepsie généralisées ou focales et du syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

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 (voir Intro.6.2.6.).
- Nausées, céphalées, somnolence, insomnie, agitation, vertiges, ataxie, tremblements, diplopie et rarement méningite aseptique.
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.
- Arythmies (rare).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques (voir Folia d'avril 2023).
 - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance mensuelle des concentrations sériques pendant la grossesse et pendant les deux premières semaines du post-partum est recommandée (taux allant de 3 à 13 mg/l).
- Allaitement: la lamotrigine passe dans le lait maternel; occasionnellement, elle peut provoquer chez l'enfant de la somnolence, de l'apnée, une éruption cutanée, et une mauvaise succion.

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 inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).
- Les contraceptifs oraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, ce qui peut entraîner, durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine, avec risque de toxicité. Des cas de grossesse ont été rapportés chez des femmes sous contraception hormonale orale et prenant de la lamotrigine (aucune donnée n'est disponible pour les contraceptifs hormonaux administrés par d'autres voies). Voir aussi Folia de novembre 2021.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

Précautions particulières

- Voir 10.7.



10.7.1.3. Lévétiracétam et brivaracétam

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le brivaracetam ne semble pas plus efficace que son analogue, le lévétiracétam. Leur profil d'innocuité est similaire [voir Folia de novembre 2018].

Indications (synthèse du RCP)

- Lévétiracétam
 - En monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans.
 - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie focale 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 focales avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Somnolence, fatigue, vertiges et irritabilité (fréquent).
- Idées et comportement suicidaires survenant plus fréquemment chez l'adolescent; troubles du comportement chez l'enfant [voir Folia de novembre 2018].
- 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.
- Grossesse: selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.

Interactions

- Voir 10.7.
- Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques décrites pour le lévétiracétam.
- Le brivaracétam est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), mais le risque d'interactions semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.1.4. Topiramate

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le topiramate est un traitement étayé en prophylaxie antimigraineuse chez l'adulte (voir 10.9.2.).
- Le topiramate est utilisé *off-label* dans la prévention des rechutes lors d'une dépendance à l'alcool (voir 10.5.1.) et dans le surpoids (voir 10.7.1.4.).



Indications (synthèse du RCP)

- En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans les crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou dans les crises tonico-cloniques, et dans les formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

- **Grossesse, surtout en cas d'utilisation comme traitement prophylactique de la migraine compte tenu des alternatives.**

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Fréquent: ralentissement des fonctions cognitives (p.ex. difficultés à trouver les mots), somnolence, fatigue, paresthésies, dépression, tremblements, ataxie, vertiges, céphalées, anorexie et perte de poids, nausées, diarrhée, rhinopharyngite, lithiase rénale; rares: glaucome aigu et acidose métabolique.
- Déshydratation et de coup de chaleur en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant l'administration périconceptionnelle d'acide folique).
- **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. Il existe des données indiquant clairement un effet tératogène (en particulier fente labiale/palatine, faible poids pour l'âge gestationnel, signaux de troubles neurodéveloppementaux (risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme et de déficience intellectuelle)).** Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception).
- Allaitement: le topiramate est excrété dans le lait maternel; des diarrhées, de la somnolence, une irritabilité et une prise de poids insuffisante peuvent survenir chez le nourrisson.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) pourrait augmenter la toxicité du lithium.
- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- À fortes doses (à partir de 200 mg par jour ou plus), le topiramate est un inducteur du CYP3A4: une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Les patients ayant une prédisposition à la néphrolithiase peuvent présenter un risque accru de formation de calculs rénaux.

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 des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou généralisées.



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.
- Le pérampanel diminue l'efficacité des contraceptifs contenant un progestatif, voir rubrique "Interactions".

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 Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.1.6. Zonisamide

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le zonisamide n'a pas de plus-value par rapport au vaste choix d'antiépileptiques disponibles et ne peut être utilisé qu'après échec ou intolérance aux traitements de première intention [voir Folia de mars 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Adulte: en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).
- Adulte et enfant à partir de 6 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).

Contre-indications

- Allergie à l'arachide ou au soja.
- Hypersensibilité aux sulfamidés.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles neurologiques: perte d'appétit, vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination, de la mémoire, confusion; diplopie.
- Risque accru de lithiase rénale, surtout chez les patients prédisposés.
- Perte de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées parfois graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome de DRESS (voir Intro.6.2.6.)).
- Chez l'enfant en particulier, risque de déshydratation et de coup de chaleur.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.
- Allaitement: le zonisamide est sécrété dans le lait maternel. L'utilisation du zonisamide est déconseillée.



Interactions

- Voir 10.7.
- Le zonisamide est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Chez l'enfant, il est conseillé de surveiller le poids, les taux de bicarbonate et de prévenir le risque de déshydratation et de coup de chaleur.

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 les mieux étudiés dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences, les crises atoniques et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.
- La carbamazépine est aussi étayée dans les troubles bipolaires (voir 10.3.8.) 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.
- L'oxcarbazépine est parfois utilisée *off-label* dans la névralgie du trijumeau.

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
 - Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
 - Troubles bipolaires.
 - Névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Antécédents de dépression médullaire.
- 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-B*1502. 25 à 30% des patients allergiques à la carbamazépine le sont aussi à l'oxcarbazépine. Allergie croisée avec la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, céphalées.
- Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie.
- Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie, ostéoporose.
- Hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.



Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant l'acide folique dès la période périconceptionnelle).
- **Forte suspicion d'effet tératogène de la carbamazépine.** Les données sur l'oxcarbazépine sont limitées; un risque tératogène ne peut être exclu.
- La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).
- L'utilisation de la carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) diminue l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.
- La carbamazépine et l'oxcarbazépine passent dans le lait maternel. Un effet sur l'enfant allaité n'est pas à exclure.

Interactions

- Voir 10.7.
- La carbamazépine est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C8, 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 de certains antibiotiques.
- L'oxcarbazépine a également un effet inducteur du CYP3A4, moins puissant toutefois que celui de la carbamazépine.
- Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques (voir "Précautions particulières").
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Suivi régulier des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques et de la natrémie lors de l'instauration et pendant l'utilisation.
- L'évaluation périodique des concentrations plasmatiques est utile en cas d'épilepsie non contrôlée, de changements de traitement, pour surveiller l'observance, en cas de grossesse, chez les enfants ou adolescents, et en cas de suspicion d'effets indésirables.
- Les patients d'origine asiatique doivent être testés pour la présence de l'allèle HLA-B*1502 avant le traitement. Chez les patients porteurs de cet allèle, la carbamazépine ne doit pas être utilisée en raison du risque de réactions cutanées graves.
- Comme la carbamazépine induit son propre métabolisme, les taux plasmatiques ne sont fiables qu'après quelques semaines. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose après quelques semaines.

Posologie

- Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la carbamazépine se situent entre 4 et 11 µg/ml et celles de l'oxcarbazépine entre 7 et 35 µg/ml.
- Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.



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*].
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (voir 10.5.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).
- Douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout vertiges, somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthésie, convulsions, fatigue, céphalées, tremblements, troubles visuels, prurit, myalgies, douleurs articulaires, impuissance, troubles de l'érection, prise de poids, œdème périphérique, troubles gastro-intestinaux, gingivite, syndrome grippal et hypertension.
- Risque d'addiction et mésusage.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- La gabapentine renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

- Voir 10.7. et *Folia de février 2020*.
- 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.

10.7.2.3. Prégabaline

Positionnement

- Voir 10.7.
- La prégabaline est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (voir 8.1.) et dans l'anxiété généralisée chez l'adulte (voir 10.1.).
- La prégabaline 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* et *Folia de février 2020*].
- Elle est aussi utilisée *off-label*, sans beaucoup d'arguments, dans la fibromyalgie et le syndrome des jambes sans repos.



Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques 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, œdème périphérique, vertiges, somnolence, ataxie, tremblements, fatigue, céphalées, douleur articulaire, impuissance, troubles visuels.
- Risque accru de dépression respiratoire et de troubles du rythme cardiaque.
- Augmentation des idées suicidaires, suicide, somnolence diurne, agressivité.
- Risque d'addiction et mésusage.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les données concernant les risques d'utilisation de la prégabaline pendant la grossesse sont équivoques (voir *Folia avril 2023*).
- **Allaitement:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces produit pendant l'allaitement (pas d'informations).

Interactions

- Voir 10.7.
- La prégabaline renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance cardiaque connue.
- 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.

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'épilepsie est très 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 épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- Phénobarbital par voie intraveineuse: état de mal épileptique si les benzodiazépines n'ont pas l'effet escompté.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Phénobarbital: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).



Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Nausées.
- Sédation, ataxie, diplopie; agitation paradoxale chez l'enfant.
- Effet néfaste à long terme sur le comportement (notamment augmentation du risque suicidaire) et les facultés cognitives, surtout chez les enfants et les personnes âgées.
- Ostéoporose, troubles musculosquelettiques.
- Anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.
- Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice, lupus érythémateux systémique.
- Forme intraveineuse: hypotension, choc, apnée; importantes nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou extra-vasculaire.

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 y a de plus en plus d'indications qu'une exposition in utero ou durant les premières années de la vie 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.**
- La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement: le phénobarbital et la primidone sont excrétés dans le lait maternel. Leur utilisation durant l'allaitement doit être évitée.

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. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'utilisation du phénobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.

Posologie

- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques du phénobarbital en monothérapie se situent entre 12 et 30 µg/ml, plus bas chez les personnes âgées.



10.7.2.5. Phénytoïne

Positionnement

- Voir 10.7.
- La phénytoïne (syn. diphénylhydantoïne) est parfois utilisée dans les crises tonico-cloniques généralisées et dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire, mais ce n'est pas un premier choix. La phénytoïne ne doit pas être utilisée pour traiter les absences.
- La phénytoïne est aussi parfois utilisée comme antiarythmique (voir 1.8.2.).
- La phénytoïne par voie intraveineuse est retirée du marché depuis novembre 2019.

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées et crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Troubles du rythme cardiaque.
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremblements 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, en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (personnes d'origine asiatique). Allergie croisée avec la carbamazépine.
- Syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).

Grossesse et allaitement

- **Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène: des données indiquent clairement un risque accru de malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux sont décrits (risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme et impact négatif sur le développement cognitif de l'enfant).**
- La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- La phénytoïne passe en faible quantité dans le lait maternel. Son utilisation durant l'allaitement est envisageable.

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 CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].



Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.
- Chez les patients atteints de diabète sucré, la phénytoïne peut augmenter la glycémie.

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.

10.7.2.6. Tiagabine

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Vertiges, fatigue et somnolence.
- Plus rarement tremblements, troubles de la concentration, diarrhée, labilité émotionnelle, ecchymoses et troubles visuels.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- La tiagabine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- À prendre pendant le repas pour éviter une augmentation rapide de la concentration

10.7.2.7. Lacosamide

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Monothérapie ou *add-on*: dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.
- Seulement en *add-on*: dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée



idiopathique.

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.
- Syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).
- Prurit.

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).

10.7.2.8. Cénobamate

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation chez l'adulte insuffisamment contrôlé par au moins deux traitements.

Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital.

Effets indésirables

- Voir 10.7.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- L'efficacité de la contraception orale peut diminuer en cas d'utilisation concomitante.

10.7.3. Antiépileptiques à usage limité

10.7.3.1. Éthosuximide

Positionnement

- Voir 10.7.



- Léthosuximide est utilisé dans le traitement des absences chez l'enfant et chez l'adulte en cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indication d'autres antiépileptiques. Il n'est pas efficace dans les autres types de crises.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Anémie aplasique.
- Irritation du tractus gastro-intestinal.
- Ataxie, céphalées, vertiges, insomnie.
- Agressivité, psychose paranoïde aiguë.
- Rash érythémateux, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).
- **Grossesse: forte suspicion d'effet tératogène.**
- **L'allaitement est déconseillé.** Léthosuximide passe dans le lait maternel; de la somnolence et des troubles de la succion ont notamment été décrits chez l'enfant.

Interactions

- Voir 10.7.
- Léthosuximide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.3.2. Felbamate

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le felbamate est réservé au traitement des formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut en raison d'effets indésirables potentiellement graves.

Contre-indications

- Antécédents de troubles hématologiques.
- Antécédents de troubles hépatiques.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Anémie aplasique.
- Hépatotoxicité jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles du sommeil, vertiges, céphalées, troubles visuels.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'information pour l'allaitement).

Interactions

- Voir 10.7.
- Le felbamate pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux contenant du gestodène [voir Folia de



novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

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.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Apparition d'un état de mal épileptique.
- Surtout somnolence, vertiges, ataxie, troubles visuels, céphalées.
- Vomissements.

Grossesse

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le rufinamide est un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Comme interaction importante, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

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.

Indications (synthèse du RCP)

- Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, Syndrome de Dravet).

Contre-indications

- Antécédents de délire ou de psychose.

Effets indésirables

- Anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence.
- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Neutropénie réversible, rash.

Interactions

- Le stiripentol est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2D6, et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans



Intro.6.3.).

10.7.3.5. Vigabatrine

Positionnement

- La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant *add-on* dans les crises épileptiques focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).

Contre-indications

- Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout somnolence, nervosité, agressivité, réactions paranoïdes, symptômes dépressifs, troubles de la concentration et de la mémoire, confusion, vertiges, troubles visuels et céphalées, paresthésies, alopecie, nausées, vomissements, prise de poids.
- Lésions irréversibles de la rétine avec rétrécissement concentrique du champ visuel.
- 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. Certaines recommandations proposent un contrôle de la vision tous les 3 mois durant le traitement, et à 3 et à 6 mois après son arrêt.

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

- L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est globalement faible et n'est souvent obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables.
- L'efficacité de ces médicaments 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 effet sur la spasticité mais, en pratique, elles ne sont utilisées que pour la spasticité nocturne vu leurs propriétés sédatives.
- Le baclofène et la tizanidine ont un effet favorable sur la spasticité liée à des troubles vasculaires cérébraux, à la sclérose en plaques, ou à la sclérose latérale amyotrophique.
- Le baclofène est parfois utilisé par voie intrathécale, au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse et réfractaire aux traitements oraux. Il est aussi utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (voir 10.5.1.).
- Le *dantrolène* n'est disponible qu'en injection et est uniquement utilisé dans le traitement de l'hyperthermie maligne.



- Des injections de toxine botulique sont utilisées dans les cas de spasticité focale, affectant les muscles lisses ou striés, comme par exemple la spasticité d'un membre, la dystonie cervicale, ou l'hyperactivité vésicale (*voir 7.1.*). La toxine botulique est aussi utilisée dans d'autres situations, comme par exemple l'hyperhydrose axillaire, l'hypersalivation, le blépharospasme, et la migraine chronique (*voir 10.9.2.*).
- 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 décembre 2019.*]
- La *fampridine* (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, est utilisée pour limiter les troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques. Son efficacité est 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 la myasthénie grave; infection au site d'injection; rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie.
- Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'allaitement.
- Dantrolène: spasmes musculaires aigus, insuffisance hépatique (RCP).
- Fampridine: antécédents d'épilepsie, insuffisance rénale (RCP).
- Tizanidine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, tremblements, épilepsie.
- Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie. Rare: réactions anaphylactiques; très rare, avec issue potentiellement fatale: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.
- 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, idées suicidaires, délire.
- Dantrolène: sédation, diarrhée, nausées, faiblesse musculaire, troubles hépatiques graves pouvant se manifester tardivement.
- Fampridine: troubles gastro-intestinaux, infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Baclofène: en cas de prise orale de 80 mg par jour de baclofène pendant la grossesse, des manifestations de sevrage (convulsions) peuvent apparaître chez l'enfant à naître.
- Les cannabinoïdes sont contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Baclofène, cannabinoïdes, dantrolène et tizanidine: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le tétrahydrocannabinol est un substrat du CYP2C9 (*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.*).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).



Précautions particulières

- Risque de manifestations de sevrage à l'arrêt de la plupart des myorelaxants.
- Baclofène et tizanidine: commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal; prudence en cas d'insuffisance hépatique; risque de chute chez les patients post-AVC et chez les patients âgés en raison d'une hypersédation; risque de confusion plus élevé en cas d'insuffisance rénale chronique.
- 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. La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.
- Fampridine: prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque.

10.9. Antimigraineux

10.9.1. Médicaments de la crise migraineuse aiguë

Positionnement

- Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic précis, comme l'indique le guideline belge "*Prise en charge de la migraine*". Il peut être utile de demander au patient de tenir un journal de ses maux de tête afin de poser le diagnostic de migraine ou de mieux comprendre les facteurs qui influencent la migraine.
- Dans le traitement de la crise migraineuse, il est important d'initier un médicament dès les premiers symptômes de céphalée. Le choix du traitement dépend de la gravité de la crise et de la réponse individuelle. Une crise légère est généralement traitée par des analgésiques non opioïdes (p.ex. paracétamol, acide acétylsalicylique) ou un AINS (p.ex. ibuprofène, naproxène ou diclofénac), éventuellement en association à un gastroprocinétique (p.ex. alizapride, dompéridone ou métoclopramide). Dans la migraine sévère, des antimigraineux spécifiques sont recommandés (p.ex. les triptans).
- Les triptans: il n'est pas prouvé que les faibles différences en termes d'efficacité et d'effets indésirables observées entre les triptans oraux aient un impact clinique. En revanche, les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent influencer le choix. En cas de réponse insuffisante aux formes orales des triptans lors d'épisodes précédents, le sumatriptan en auto-injection sous-cutanée peut encore avoir un effet.
- Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque défavorable en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables. Seule l'ergotamine orale en association avec la caféine est encore disponible (*voir 10.9.1.2.*); cette association n'est pas recommandée.
- Les antagonistes du récepteur du CGRP: le rimégépant, un antagoniste du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), est autorisé pour le traitement aigu de la migraine. Le rimégépant peut également être utilisé en prophylaxie (*voir 10.9.2.*). On ne dispose pas de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients ne répondant pas ou présentant des contre-indications aux triptans. On manque de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients qui prennent déjà du rimégépant à titre prophylactique ou reçoivent un autre traitement prophylactique.
- Enfants et adolescents: la migraine est également fréquente chez les enfants et les adolescents. L'ibuprofène est efficace en cas de crise migraineuse aiguë chez l'enfant. 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 adolescents ne figure



pas dans les RCP, sauf pour le sumatriptan 10 mg intranasal, qui est autorisé à partir de l'âge de 12 ans.

- Céphalées dues à une surconsommation de médicaments: l'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux spécifiques (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) peut augmenter la fréquence des céphalées et induire des céphalées dues à une surconsommation de médicaments. Ce type de céphalées s'installe plus rapidement avec les triptans et les dérivés de l'ergot qu'avec les analgésiques. Un arrêt brutal des médicaments surconsommés est possible mais peut entraîner une aggravation temporaire des céphalées et provoquer des symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et agitation [voir *Folia de février 2006*].
- Les triptans et les dérivés de l'ergot n'ont pas pour indication la prophylaxie antimigraineuse.
- Il n'est pas clair si la migraine menstruelle nécessite une approche spécifique. Des études de bonne qualité méthodologique font défaut pour les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les AINS; seuls quelques triptans ont été étudiés de manière limitée et se sont révélés plus efficaces qu'un placebo.

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

- Voir 10.9.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des céphalées dans la migraine avec ou sans aura, y compris la migraine menstruelle.

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).
- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés.
- Eléptritan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zolmitriptan: troubles du rythme cardiaque, syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: insuffisance hépatique sévère (RCP).

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; palpitations.
- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges.
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Allaitement: le sumatriptan et l'életriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement.



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.
- Un risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) a été suggéré en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais les preuves sont faibles.
- Rizatriptan: risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol.
- Le rizatriptan, le sumatriptan et, dans une moindre mesure, le zolmitriptan: le moclobémide inhibe leur métabolisation, avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables.
- L'almotriptan et l'élétriptan sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le frovatriptan est un substrat du CYP1A2 (*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 de manière trop fréquente (pas plus de 10 jours par mois) à cause du risque de chronicisation de la migraine.

Posologie

- Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde ou un AINS.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée.
 - En cas d'administration orale ou nasale, une 2^e et une 3^e dose peuvent être prises, mais un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (intervalle de 4 heures pour le naratriptan).
 - En cas d'injection sous-cutanée, la dose maximale est de 2 injections par 24 heures. Un intervalle d'au moins 1 heure doit être respecté entre deux injections.
 - La dose maximale par 24 heures doit être respectée.

10.9.1.2. Dérivés de l'ergot dans des associations

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*
- Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore disponible; cette association n'est pas à recommander.

Indications (synthèse du RCP)

- Crise migraineuse et céphalées vasculaires.

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).
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).



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 rétro-péritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot.
- 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 doivent pas être utilisés à titre prophylactique ni pris trop fréquemment (pas plus de 10 jours par mois).

10.9.1.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- Voir 10.9.1.
- Voir 10.9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
- Prophylaxie de la migraine épisodique chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère.

Interactions

- Le rimégéant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégéant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.



Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du rimégépan pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Le RCP ne recommande pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Dans le RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Le rimégépan doit être évité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

10.9.2. Médicaments prophylactiques

Sont utilisés en prophylaxie:

- les β -bloquants (*voir 1.5.*): métoprolol (indication mentionnée dans certains RCP) et propranolol (RCP)
- les antiépileptiques: acide valproïque (*off-label*) et topiramate (RCP) (*voir 10.7.*)
- la flunarizine (RCP)
- l'amitriptyline (RCP) (*voir 10.3.*)
- l'érénumab, le frémanézumab, le galcanézumab et l'éptinezumab (RCP)
- la toxine botulique dans la migraine chronique (indication mentionnée dans certains RCP) (*voir 10.8.*)
- rimégépan et atogépan (RCP) (*voir 10.9.1.3.*)

Pour les médicaments suivants, il n'y a pas ou peu de preuves d'efficacité:

- la riboflavine (en magistrale, 400 mg p.j.)
- le lisinopril (*off-label*) (*voir 1.7.1.*)
- le candésartan (*off-label*) (*voir 1.7.2.*)
- les ISRS (*off-label*) et la venlafaxine (*off-label*) (*voir 10.3.*)

Positionnement

- Une prophylaxie antimigraineuse peut être envisagée chez les patients qui présentent deux crises ou plus par mois et en cas de crises invalidantes ne répondant pas au traitement aigu.
- Le traitement prophylactique diminue la gravité et la fréquence des crises, mais ne peut pas toujours les empêcher complètement. Une réduction de moitié du nombre de jours de migraine est considérée comme un succès.
- Les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol, indication figurant dans le RCP) ont, sur base des données disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque. L'aténolol et le bisoprolol se sont également avérés efficaces (indication ne figurant pas dans le RCP).
- 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. **L'acide valproïque et le topiramate sont contre-indiqués en prévention des crises de migraine pendant la grossesse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les jeunes femmes.** Chez les enfants et les adolescents migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo; en outre, ils entraînent plus d'effets indésirables [*voir Folia de juin 2017*].
- Pour la riboflavine, le lisinopril, le candésartan et la venlafaxine, il existe des preuves limitées d'efficacité.
- Anticorps monoclonaux: l'érénumab et l'éptinezumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le neuropeptide CGRP, impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Tous ces anticorps monoclonaux sont autorisés en prophylaxie de la migraine épisodique ou chronique chez les patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. La place des anticorps monoclonaux par rapport aux autres antimigraineux disponibles en prophylaxie reste à élucider [*voir*



Folia d'août 2021 et Folia de juin 2023].

- Antagonistes du récepteur du CGRP: le rimégépant et l'atogépant sont des petites molécules antagonistes des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les "gépants" (*voir 10.9.1.3*). Ces médicaments sont autorisés en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois: l'atogépant en prophylaxie de la migraine épisodique et chronique; le rimégépant uniquement en prophylaxie de la migraine épisodique. La place des antagonistes du récepteur du CGRP au sein de l'arsenal thérapeutique prophylactique de la migraine est encore incertaine (*voir Folia d'avril 2023 et Folia de mars 2024*). Le rimégépant est aussi autorisé pour le traitement des crises de migraine (*voir 10.9.1*).
- L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois, et seulement après 6 mois dans le cas de la toxine botulique. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient, par exemple 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'existe pratiquement aucune étude contrôlée 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).
- Des études de qualité sur la prévention de migraine menstruelle font défaut. La place des contraceptifs hormonaux et des traitements hormonaux de la ménopause dans la migraine sans aura n'est pas claire; dans la migraine avec aura, les estrogènes sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'AVC.

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 accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

10.9.2.2. Anticorps monoclonaux dans la migraine

Positionnement

- *Voir 10.9.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- La prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Effets indésirables

- Érénumab, frémanezumab et galcanézumab:
 - Réactions au site d'injection.



- Constipation (en particulier avec l'érénumab).
- Prurit.
- Aggravation du phénomène de Raynaud.
- Réactions d'hypersensibilité graves (œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, urticaire,...) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration.
- Érénumab: aussi spasmes musculaires.
- Frémanezumab: aussi vertiges, bronchite.
- Galcanézumab: aussi vertiges.
- Eptinezumab: rhinopharyngite, réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (parfois graves) et fatigue.

Grossesse et allaitement

- Aucun effet nocif direct ou indirect n'a été établi dans les études animales, mais par mesure de précaution, il est préférable d'éviter les anticorps monoclonaux pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères, des antécédents de troubles psychiatriques ou neurologiques ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Prudence chez les patients atteints du phénomène de Raynaud et/ou de sclérodémie.
- Les données de pharmacovigilance suggèrent un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension artérielle chez certains patients. Ce risque est surtout rapporté avec l'érénumab, mais ne peut être exclu avec le galcanézumab et le frémanezumab.
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

10.9.2.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- Voir 10.9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Atogépant: Prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.
- Rimegépant:
 - Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
 - Prophylaxie de la migraine épisodique chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris rash sévère.
- Atogépant: aussi constipation.

Interactions

- Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.
- Latogépant est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et d'OATP1B1/OATP1B3. La dose doit être réduite à 10 mg par jour en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.) ou



de l'OATP (par exemple ciclosporine, ritonavir).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des antagonistes du récepteur du CGRP pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Les RCP ne recommandent pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Dans les RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus dans la majorité des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Atogépan: la dose doit être réduite à 10 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- Le rimégépan et l'atogépan doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

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 16.4.1.).

La néostigmine n'est plus disponible depuis mai 2021.

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.

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*.



Aucune preuve scientifique ne justifie le recours aux médicaments utilisés dans les troubles vasculaires (voir 1.10.) dans la maladie d'Alzheimer.

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence "Démence", 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; ces médicaments ont été autorisés (enregistrés) sur la base de tests de la fonction cognitive et non sur la base d'études ayant comme critères d'évaluation le maintien du fonctionnement quotidien. Il n'est pas non plus démontré que ces médicaments peuvent retarder le placement en 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 les inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable modeste et temporaire 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, l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases peut être entravée 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 ayant évalué l'association de deux inhibiteurs des cholinestérases; quant à l'association d'un inhibiteur des cholinestérases et de la 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.
- Dans des cas exceptionnels, des antipsychotiques peuvent s'avérer nécessaires chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant des troubles du comportement. 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. Il existe plusieurs interventions non médicamenteuses qui sont bien documentées.
- Pour d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la démence (tels les acides gras oméga-3, les préparations de vitamine B, la vitamine E, l'acide folique, le piracétam, la sélégiline, la nimodipine, le traitement hormonal de substitution, les AINS, les antiagrégants, les corticostéroïdes, les statines et le naftidrofuryl), aucun effet n'a été démontré.

10.11.1. Inhibiteurs des cholinestérases

Positionnement

- Voir 10.11.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Galantamine: insuffisance hépatique sévère (RCP).



Effets indésirables

- Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids, hypersalivation.
- Sudation profuse.
- Bradycardie, hypertension, bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction supraventriculaire.
- Incontinence urinaire.
- Vertiges, céphalées, tremblements. Susceptibles d'induire ou d'exacerber des symptômes extrapyramidaux ou parkinsoniens.
- Agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
- Donépézil, possible aussi avec galantamine: 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.).
- Galantamine: syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
- Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles de la conduction cardiaque, 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 cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique [voir Folia de juin 2008].
- Le donépézil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine 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].

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.

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.

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

- Parkinsonisme.
- Dépression, idées suicidaires.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension.
- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, somnolence, confusion, insomnie.
- Anxiété, dépression parfois sévère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation accrue 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.

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

- Le riluzole ralentit de manière limitée 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.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Asthénie, céphalées, vertiges, tachycardie, 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.

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Traitement de fond
 - Traitement de 1 ligne:
 - interférons β -1a et β -1b (*voir 12.3.2.3.2.*)
 - acétate de glatiramère (*voir 12.3.2.4.5.*)
 - tériflunomide (*voir 12.3.2.4.8.*)
 - fumarate de diméthyle (*voir 12.3.2.4.4.*)
 - ozanimod et ponésimod (*voir 12.3.2.4.4.*)
 - Traitement de 2 ligne:
 - fingolimod et siponimod (*voir 12.3.2.4.7.*)
 - natalizumab (*voir 12.3.2.4.6.*)
 - alemtuzumab (*voir 12.3.2.4.1.*)
 - cladribine (*voir 12.3.2.4.3.*)
 - ocrélizumab (*voir 12.3.2.4.2.*)
 - ofatumumab (*voir 12.3.2.4.2.*)
 - mitoxantrone (*voir 13.1.3.1.*)
- Prise en charge des spasmes musculaires
 - baclofène (*voir 10.8.*)
 - cannabis (*voir 10.8.*)
 - fampridine (*voir 10.8.*)
 - tizanidine (*voir 10.8.*)
 - toxine botulique (*voir 10.8.*)

Positionnement

- La sclérose en plaques (SEP) se présente sous de nombreuses formes variant en fonction de l'évolution clinique. On distingue essentiellement trois formes.
 - Forme récurrente-rémittente, caractérisée par une alternance entre poussées et rémissions (*Relapsing-Remitting MS*).
 - Forme primaire progressive (*Primary-Progressive MS*).
 - Forme secondairement 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). Parfois, des corticostéroïdes par voie orale sont utilisés.
- Prévention des exacerbations
 - Le traitement est personnalisé en fonction de certains paramètres individuels (comorbidités, désir de grossesse,...) ou de paramètres propres à la maladie (facteurs pronostiques,...), et en fonction des effets secondaires que le patient est prêt à accepter.
 - Les traitements actuels concernent principalement la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques.
 - Les interférons β , le glatiramère, l'ozanimod, le ponésimod, le tériflunomide [*voir Folia de décembre 2014*], et le fumarate de diméthyle, sont des traitements de première ligne pour les patients ambulatoires atteints de RRMS. Ils réduisent la fréquence des exacerbations et les nouvelles lésions vues à l'imagerie; ils pourraient avoir un effet bénéfique sur la progression de



la maladie. Leurs effets à long terme ne sont pas suffisamment connus. Selon le RCP, l'ozanimod et le ponésimod ne peuvent être utilisés que chez les patients atteints de RRMS avec une maladie active.

- L'alemtuzumab [voir *Folia de février 2015*], la cladribine, le fingolimod, le natalizumab [voir *Folia de janvier 2014*] et la mitoxantrone sont des traitements de deuxième ligne dans la RRMS (et ne peuvent être prescrits que par des experts en la matière). Le risque d'effets indésirables graves est plus grand qu'avec les agents de première ligne.
- L'ocrelizumab [voir *Folia d'avril 2018*], l'ofatumumab [voir *Folia d'octobre 2021*] et le siponimod [voir *Folia de décembre 2021*] sont également des traitements de 2 ligne. Leur place exacte n'est pas encore claire.
- Le traitement de la SEP primaire progressive: l'ocrelizumab a cette indication dans le RCP [voir *Folia d'avril 2018*]. Son instauration précoce a montré un bénéfice, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer son bénéfice au long terme.
- Le traitement de la SEP secondairement progressive: certains interférons β et le siponimod ont cette indication dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du siponimod n'est pas clair.
- Prise en charge des symptômes chroniques
 - Fatigue: l'amantadine (n'est plus disponible en Belgique) et certains psychostimulants (entre autres modafinil, voir 10.4.) sont utilisés, mais leur efficacité est mise en doute.
 - Spasticité: les données disponibles les plus convaincantes concernent un traitement oral par le baclofène ou par la tizanidine (voir 10.8). D'autres traitements tels que les benzodiazépines, ou les injections de dantrolène ou de toxine botulique, sont aussi utilisés. Les preuves concernant l'efficacité du cannabis [voir *Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2019*] et de la 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 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 du trijumeau: la carbamazépine (voir 10.7.2.1.) est le premier choix. En cas d'efficacité insuffisante, un autre antiépileptique (p.ex. la gabapentine) peut être utilisé.
 - L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques, des injections de toxine botulique, ou, dans une moindre mesure le β -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 les rubriques “Positionnement” sous le titre “Indications principales en pratique ambulatoire”, nous renvoyons, lorsque cela est pertinent, au “Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire” (édition 2022), publié par la Commission Belge de Coopération de la Politique Antibiotique (BAPCOC). Le guide de la BAPCOC pour la pratique ambulatoire est intégralement disponible dans le Répertoire en ligne, dans le chapitre 11.5., ainsi qu'en format PDF: cliquez *ici*. La BAPCOC et l'APB ont développé des fiches basées sur le guide BAPCOC édition 2022: pour la fiche “Indications”, cliquez *ici*; pour la fiche “Information de première délivrance”, cliquez *ici*.

Les directives de la BAPCOC pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier sont disponibles sur <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-de-traitements-anti-infectieux-en-milieu-hospitalier-2017-integral>.

Le *Tableau 11a. dans 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. L'idée selon laquelle les antibiotiques bactéricides seraient supérieurs aux antibiotiques bactériostatiques dans les infections graves n'est pas étayée par des données cliniques. Même dans les indications classiques d'antibiotique bactéricide (endocardite, méningite, ostéomyélite et septicémie neutropénique), de bons résultats ont été rapportés avec des antibiotiques bactériostatiques.
- 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 l'intervalle de temps entre deux prises qui dépend de la vitesse à laquelle le médicament est éliminé de l'organisme (mesurée en fonction de la demi-vie). Une bonne répartition des prises est essentielle.
 - Pour d'autres antibiotiques (p.ex. aminoglycosides, quinolones), il importe surtout d'atteindre le pic de concentration étant donné l'existence d'un effet “post-antibiotique” (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 à l'échelle mondiale suscite beaucoup d'attention [voir *Folia d'octobre 2019* et *Folia de novembre 2022*].
- 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 faut par exemple tenir compte de la résistance partielle du pneumocoque et utiliser des doses d'amoxicilline plus élevées que dans l'érythème migrant par exemple.

- Une résistance peut être présente naturellement ("résistance naturelle"), apparaître suite à une mutation spontanée, ou 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.

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

- *Clostridioides difficile* (anciennement *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

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila 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



Positionnement

- L'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques disponibles est inquiétante. Elle s'explique notamment par l'utilisation inappropriée des antibiotiques. Pour favoriser l'utilisation rationnelle des antibiotiques, des recommandations sont formulées par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) (voir plus haut).
- 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 ou pharyngite chez les patients dont l'immunité est normale.
- Dans les infections des voies respiratoires supérieures [voir annuellement les *Folia d'octobre ou de novembre*] mais aussi par exemple en cas de bactériurie asymptomatique [voir *Folia de juillet 2021*], 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'une infection grave aiguë, une antibiothérapie sera instaurée le plus rapidement possible, certainement en cas de suspicion de septicémie.
- 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. Même dans les infections nosocomiales, le choix initial de l'antibiotique est également empirique; étant donné le risque accru de germe résistant, ce choix empirique inclut souvent un antibiotique à plus large spectre, en tenant compte des données de résistance locale. Ce traitement est ensuite adapté en fonction de l'identification du micro-organisme responsable et de son antibiogramme; si le germe identifié est encore sensible à un antibiotique à spectre plus étroit, on passera à l'antibiotique à spectre plus étroit.
- Les associations d'antibactériens peuvent être utiles 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 nosocomiales compliquées).
- 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" ()];
 - prophylaxie en cas de morsure animale ou humaine, en fonction de la localisation ou en présence de facteurs de risque [voir 11.5.3.4.];
 - prophylaxie de l'endocardite bactérienne (voir *Folia de mai 2023*) ou d'infections postopératoires tardives de prothèses chez les patients à risque lors de certaines interventions; concernant l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie dentaire: voir le rapport KCE "Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire" (KCE Reports R332B, 2020);
 - prophylaxie en cas de contact avec des patients atteints d'une méningite à méningocoques ou à *Haemophilus influenzae*. Il est préférable de demander conseil à ce sujet auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, via www.wiv-isp.be/matra (région Wallonne, cliquer *ici*); Bruxelles-Capitale, cliquer *ici*); pour la Communauté flamande, via <https://www.vlaanderen.be/department-zorg>.
 - prophylaxie chez certains patients atteints d'immunosuppression sévère (p.ex. après une transplantation d'organe ou chez les patients infectés par le VIH avec un faible taux de lymphocytes CD4).



Effets indésirables

- Tous les antibactériens peuvent influencer la flore commensale, avec pour conséquence possible de la diarrhée et des infections par des levures ou des champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir après un traitement par divers antibiotiques, mais plus fréquemment avec la lincomycine, la clindamycine, les pénicillines, les céphalosporines et les quinolones [voir *Folia de février 2016* pour le traitement de la diarrhée à *C. difficile*].

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.
- Les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques, exceptés la rifampicine (voir 11.1.8.2.) et la rifabutine (voir 11.1.11.3.). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduiraient ainsi leur absorption a été abandonnée. Aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine), sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [voir *Folia de novembre 2021*].
- Pénicillines et céphalosporines: augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

Posologie

- Le cas échéant, nous indiquons dans ce chapitre les posologies mentionnées dans le guide BAPCOG (pratique ambulatoire).
- 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 d'antibiotiques 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 *Intro.6.2*]. Nous indiquons, au niveau des spécialités, si le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale. Pour plus d'explications, voir *Intro.2.4.*, rubrique "Contre-indications".

11.1.1. Antibiotiques bêta-lactames

Différentes classes d'antibiotiques appartiennent à ce groupe; elles se caractérisent par la présence d'un cycle β -lactame: les pénicillines (pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases, pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases, aminopénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines, amidinopénicillines), les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.

Le pivmécillinam est discuté en 11.1.7.



11.1.1.1. Pénicillines

Positionnement

- Les pénicillines sont les antibiotiques dont le profil est le plus adapté à la plupart des infections, aussi bien en pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier.
- **Spectre et résistances**
 - Les pénicillines naturelles (pénicilline G ou benzylpénicilline; pénicilline V ou phénoxyéthylpénicilline) ont un spectre antibactérien étroit; les amino-, carboxy- et acyluréidopénicillines semi-synthétiques ont un spectre plus large, étendu en particulier aux germes Gram négatif. Le pivmécillinam, une amidinopénicilline qui agit uniquement contre les germes Gram négatif, est abordé dans le chapitre des antibactériens urinaires (voir 11.1.7.4.).
 - 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*). La flucloxacilline n'est pas sensible aux pénicillinases produites par les staphylocoques. La témocilline est résistante à la plupart des β -lactamases produites par les germes Gram négatif. Pour certaines pénicillines, l'ajout d'un inhibiteur des β -lactamases permet d'éviter l'inactivation par les β -lactamases, p.ex. de l'acide clavulanique avec l'amoxicilline, ou du tazobactam avec la pipéracilline. 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; même en dehors de l'hôpital, la diffusion de ces germes est en augmentation constante.
 - Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA, syn. staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou SARM) sont résistantes à tous les antibiotiques β -lactames, à l'exception de la ceftaroline. Les souches de MRSA se rencontrent principalement en milieu hospitalier, dans les maisons de repos et de soins, et chez les éleveurs de porcs.
 - La plupart des pneumocoques sont toujours sensibles aux pénicillines, mais vu le pourcentage 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 que l'amoxicilline à dose élevée qui entre en ligne de compte pour le traitement oral des infections à pneumocoques. La résistance du pneumocoque n'étant 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 aucune utilité pour éliminer un pneumocoque résistant partiellement à la pénicilline.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables").

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 des infections à *Clostridioides difficile* (colite pseudo-membraneuse) et à candida.
- **Allergie aux pénicillines**
 - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angio-neurotique, 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 en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. 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 (éruptions cutanées maculo-papuleuses).
- Environ 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération. Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toutefois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, le céfuroxime (deuxième génération), un monobactame ou un carbapénème.

11.1.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ce groupe comprend la pénicilline G (benzylpénicilline), la pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline, plus disponible depuis mai 2019) et la phénéticilline.

Positionnement

- Voir 11.1.1.1.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les pénicillines en général, voir 11.1.1.1.
 - Ces pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases 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 par voie orale (plus disponible) et la phénéticilline ne conviennent pas pour le traitement des infections à pneumocoques en raison d'une trop grande résistance qui empêche d'obtenir les concentrations tissulaires adéquates avec la thérapie orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Mal de gorge aigu lorsqu'un antibiotique est indiqué: la pénicilline V est le premier choix, mais elle n'est pas disponible sur le marché et les modalités pratiques compliquent fortement la préparation magistrale [voir *Folia de juin 2016*]. La phénéticilline utilisée à fortes doses peut remplacer la pénicilline V chez les patients gravement malades (le sirop n'est pas remboursé, situation au 01/01/23). Le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) ou la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative (voir 11.1.1.2.1).
 - Syphilis primaire, secondaire et latente (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel): la benzathine benzylpénicilline par voie intramusculaire est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de



malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Administration et posologie

- La pénicilline G (benzylpénicilline) est utilisée uniquement par voie parentérale car elle est détruite dans l'estomac. Les injections intramusculaires étant très douloureuses, 2 ml du solvant peuvent être remplacés par 2 ml de lidocaïne 1% ou 2%.

11.1.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Ce chapitre concerne la flucloxacilline. Il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - Pour les pénicillines en général, voir 11.1.1.1.
 - Etant donné la bonne activité de la flucloxacilline vis-à-vis des staphylocoques producteurs de pénicillinases, les infections dues à ces micro-organismes représentent l'indication préférentielle. Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) sont toutefois résistantes à la flucloxacilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5)**
 - Infections de la peau et des tissus mous
 - Impétigo, en cas d'échec du traitement local [voir aussi *Folia de novembre 2018*]. La flucloxacilline constitue alors le premier choix.
 - Cellulite et érysipèle: un traitement antibiotique systémique est toujours recommandé. Ces infections sont surtout dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases, et à des streptocoques sensibles à la pénicilline. La flucloxacilline est le premier choix. Dans d'autres pays, des sources d'EBM recommandent l'amoxicilline-acide clavulanique pour la cellulite faciale.
 - Mastite du postpartum, lorsqu'un traitement antibiotique est recommandé (c.-à-d. si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement ou si la culture du lait est positive): la flucloxacilline est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).
- Atteinte hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.
- Hépatite cholestatique.

Grossesse et allaitement

- Flucloxacilline: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.
- La flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de voriconazole chez 50%



des patients.

- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.1.3. Amoxicilline

L'amoxicilline est une aminopénicilline. L'association amoxicilline + acide clavulanique (un inhibiteur des β -lactamases) est abordée au point 11.1.1.1.4.

Positionnement

- L'amoxicilline seule (c'est-à-dire non associée à l'acide clavulanique) reste un bon choix dans plusieurs infections. L'association amoxicilline + acide clavulanique (voir 11.1.1.1.4.) a uniquement une valeur ajoutée en présence d'un risque nettement accru de bactéries productrices de β -lactamases.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les pénicillines en général, voir 11.1.1.1.
 - 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 active sur la plupart des micro-organismes Gram positif (p.ex. *Streptococcus pneumoniae*).
 - L'amoxicilline est sensible aux β -lactamases et n'est donc pas active 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.
 - Lorsque l'amoxicilline est utilisée dans une infection aiguë des voies respiratoires (voir « Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC »), la dose doit être suffisamment élevée: en Belgique, environ 16% (chiffres 2020) des pneumocoques sont partiellement résistants (voir 11.1. rubrique "Résistance"); environ 2% sont complètement résistants à l'amoxicilline.
- Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à environ 80%.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
 - Infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): chez les adultes sans comorbidité et chez les enfants, l'amoxicilline est le premier choix comme traitement empirique, vu sa bonne résorption intestinale et son efficacité contre le pneumocoque, le pathogène respiratoire le plus fréquent et le plus dangereux. La dose doit toutefois être suffisamment élevée (voir "Spectre et résistances").
 - Otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: premier choix lorsqu'un antibiotique est indiqué.
 - Mal de gorge aigu: deuxième choix, lorsque le céfadroxil ou la céfalexine ne peuvent pas être utilisés.
 - Érythème migrant dans la maladie de Lyme: chez les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes ou allaitantes [voir aussi *Folia de mai 2015*].
 - Eradication d'*Helicobacter pylori*: l'amoxicilline fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - Abscès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise).
 - Amoxicilline 500 mg, 3x/jour pendant 3 à 7 jours, ou,
 - En cas d'allergie à la pénicilline: azithromycine 500 mg, 1x/jour pendant 3 jours, ou clarithromycine 500 mg, 2x/ jour pendant 3 à 7 jours.



- Chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse qui doivent subir une intervention dentaire invasive:
 - Chez l'adulte: 1 dose de 2 g d'amoxicilline ou d'ampicilline 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire, ou,
 - En cas d'allergie à la pénicilline: 600 mg de clindamycine 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire.
 - Chez l'enfant: 1 dose d'amoxicilline ou d'ampicilline de 50 mg/kg de poids corporel 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire, ou,
 - En cas d'allergie à la pénicilline: clindamycine 20 mg/kg de poids corporel 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.
- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Outre les réactions cutanées liées à une allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.

Grossesse et allaitement

- Amoxicilline: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

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.

11.1.1.1.4. Amoxicilline + acide clavulanique

Ce chapitre concerne l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, un inhibiteur des β -lactamases. L'amoxicilline non associée est abordée au point 11.1.1.1.3.

Positionnement

- Un usage restrictif de l'association amoxicilline + acide clavulanique est important: ce n'est qu'en présence d'un risque nettement accru de micro-organismes producteurs de β -lactamases que l'association d'amoxicilline + acide clavulanique a une valeur ajoutée. 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 nosocomiales.
- **Spectre et résistances**



- Pour les pénicillines en général, voir 11.1.1.1.
- L'association d'acide clavulanique, un inhibiteur des β -lactamases, 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*. Le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant par nature.
- En milieu hospitalier, il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis de l'amoxicilline + acide clavulanique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5)**
 - Adultes:
 - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
 - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): premier choix comme traitement empirique chez les adultes avec comorbidité;
 - pneumonie d'aspiration;
 - exacerbation aiguë de BPCO: premier choix lorsque des antibiotiques sont indiqués (p.ex. forte dégradation de l'état général, fonction pulmonaire dégradée, amélioration insuffisante malgré une bronchodilatation maximale et des glucocorticostéroïdes oraux);
 - otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique;
 - Diverticulite lorsqu'un traitement antibactérien est jugé nécessaire (patients immunodéprimés, comorbidité significative ou diverticulite compliquée confirmée par un CT-scan de l'abdomen).
 - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite): à envisager en cas de contre-indication aux quinolones (voir aussi 11.1.5.).
 - Enfants: infections respiratoires:
 - l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est jamais un premier choix;
 - rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique.
 - Morsures de chats, de chiens ou d'humains:
 - traitement en cas de morsures cliniquement infectées;
 - prophylaxie: recommandée en cas de morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage; morsures profondes et morsures avec contusion; en présence de facteurs de risque (patients immunodéprimés, risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire); si la plaie est immédiatement suturée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).
- Antécédents d'atteinte hépatique lors d'un traitement antérieur par l'amoxicilline + acide clavulanique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.
- Troubles gastriques et diarrhée: plus fréquemment avec l'amoxicilline + acide clavulanique qu'avec l'amoxicilline seule.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Outre cette allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie



lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.

- Hépatite, surtout cholestatique, probablement due à l'acide clavulanique.

Grossesse et allaitement

- Amoxicilline + acide clavulanique : les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

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.

11.1.1.1.5. Carboxypénicillines

Ce chapitre concerne la témocilline.

Positionnement

- La témocilline est réservée aux infections sévères, lorsqu'un germe sensible est confirmé (RCP).
- **Spectre et résistances**
 - 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 carbapénemase sont souvent résistantes à la témocilline.
 - Elle n'est pas active sur le *Pseudomonas aeruginosa* ni sur les micro-organismes Gram positif.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

- Voir 11.1.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.1.6. Acyluréidopénicillines

Ce chapitre concerne la pipéracilline, toujours associée au tazobactam, un inhibiteur des β -lactamases.

Positionnement

- L'association pipéracilline + tazobactam est réservée aux infections (nosocomiales) sévères (RCP).
- **Spectre et résistances**
 - L'ajout de tazobactam (comme inhibiteur des β -lactamases) à la pipéracilline étend l'activité de l'antibiotique à un grand nombre de micro-organismes producteurs de β -lactamases.
 - Le spectre antibactérien couvre de nombreux micro-organismes à Gram négatif (y compris les souches de *Pseudomonas*, les entérobactéries, *Klebsiella* et *Serratia*) et la plupart des anaérobies



(notamment *Bacteroides fragilis*), ainsi que les streptocoques et *Enterococcus faecalis*. En milieu hospitalier, les bacilles 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 (les β -lactamases dites à "spectre étendu" (ESBL) et les carbapénémases) et d'autres mécanismes de résistance.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Grossesse et allaitement

- Pipéracilline + tazobactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

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

- En pratique ambulatoire, les céphalosporines sont rarement prescrites en premier choix. Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'infection respiratoire, une dose suffisamment élevée d'amoxicilline sera préférée, car elle est efficace dans > 99% des infections à pneumocoques.
- Les céphalosporines ont une place en cas de résistance documentée à la pénicilline ou aux aminopénicillines.
- Les céphalosporines ont une place en cas d'allergie documentée à la pénicilline non IgE-médiée.
- En cas d'allergie documentée à la pénicilline IgE-médiée, les céphalosporines de première ne sont pas des alternatives aux pénicillines. En revanche, le céfuroxime (deuxième génération) et les céphalosporines de troisième et quatrième génération peuvent être utilisés, à condition de surveiller le patient en milieu hospitalier.
- Étant donné que les éruptions maculo-papuleuses non allergiques dues aux aminopénicillines ne constituent pas une réaction allergique, les antécédents d'une telle réaction ne sont pas une raison pour éviter l'utilisation des céphalosporines.
- **Spectre et résistances**
 - Les céphalosporines sont actives sur les staphylocoques producteurs de β -lactamases mais – à l'exception de la céfaroline – pas sur les staphylocoques résistants à la méticilline (MRSA). Les entérocoques sont par nature résistants à presque toutes les céphalosporines.
 - Les céphalosporines sont inactives sur les bactéries dites "atypiques" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) et le *Legionella pneumophila*.

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, de deuxième (à l'exception du céfuroxime) et de cinquième génération (voir 11.1.1.1.).



- Infections à *Clostridioides difficile*.
- Troubles hématologiques (entre autres anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Troubles neurologiques, surtout en cas de réduction insuffisante de la dose des céphalosporines de troisième et quatrième génération en présence d'insuffisance rénale.
- 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.

11.1.1.2.1. Première génération

Ce chapitre concerne le céfadroxil, la céfalexine et la céfazoline.

Positionnement

- Voir 11.1.1.2.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les céphalosporines en général, voir 11.1.1.2.
 - Les céphalosporines de première génération sont actives sur les streptocoques, mais moins que la pénicilline G.
 - 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*.
- Ces céphalosporines passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas être utilisées dans les méningites.
- Le céfadroxil et la céfalexine sont presque entièrement absorbés après administration orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections respiratoires: les céphalosporines de première génération ont un spectre d'action moins approprié que les céphalosporines de deuxième génération pour traiter une infection à pneumocoques chez un patient présentant une allergie à la pénicilline non IgE médiée. Les céphalosporines de deuxième génération sont une option bien documentée dans cette indication en pratique ambulatoire. Leur biodisponibilité n'étant pas optimale, elles ne sont pas recommandées dans les infections graves telles que la pneumonie.
 - Mal de gorge aigu lorsque des antibiotiques sont indiqués: céfadroxil (enfants et adultes) ou céfalexine (adultes).
 - Infections peau et tissus mous
 - Impétigo, lorsque le traitement local s'avère insuffisant [voir aussi Folia de novembre 2018]: le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) et la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative à la flucloxacilline. Le céfadroxil sirop n'est plus disponible depuis juin 2022 [voir Informations récentes de juillet 2022].
 - Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée lorsque des antibiotiques sont indiqués (voir 11.1.1.1.2.).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - La céfazoline administrée par voie parentérale est principalement utilisée en prophylaxie périopératoire.
 - Prophylaxie de l'endocardite: en cas d'interventions dentaires spécifiques chez des patients à haut risque présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: céfalexine ou céfadroxil.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).



Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Grossesse et allaitement

- Céfadoxil, céfalexine et céfazoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.
- Céfazoline: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

11.1.1.2.2. Deuxième génération

Ce chapitre concerne le céfuroxime.

Positionnement

- Voir 11.1.1.2.
- Les céphalosporines de deuxième génération par voie intraveineuse sont surtout indiquées dans les infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections nosocomiales.
- Le céfuroxime axétil n'est absorbé qu'à 40% après administration orale. Il n'est donc pas recommandé dans les infections graves telles que la pneumonie.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les céphalosporines en général, 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.
 - Elles ont un spectre d'activité plus large sur les bacilles Gram négatif (notamment *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*) grâce à leur meilleure résistance aux β -lactamases.
 - Le céfuroxime est actif sur *Haemophilus influenzae* mais n'est pas indiqué dans les infections graves à *Haemophilus influenzae* telles que les épiglottites.
 - Il existe une résistance acquise croissante des bacilles à 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.
- Pour traiter une infection à pneumocoques chez un patient présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée, les céphalosporines de deuxième génération sont plus appropriées, en pratique ambulatoire, que celles de première génération.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Céfuroxime axétil
 - Infections respiratoires
 - Infections respiratoires: sa biodisponibilité n'étant pas optimale, le céfuroxime axétil n'est pas recommandé dans les infections graves telles que la pneumonie.
 - Enfants présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
 - Adultes présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
 - Cystite chez l'enfant lorsque la nitrofurantoïne ne peut pas être utilisée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).



Effets indésirables et interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Grossesse et allaitement

- Céfuroxime: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

11.1.1.2.3. Troisième génération

Ce chapitre concerne le céfotaxime, la ceftazidime (éventuellement en association avec l'avibactam, un inhibiteur de β -lactamases) et la ceftriaxone.

Positionnement

- Voir 11.1.1.2.
- Les céphalosporines de troisième génération sont à réserver aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, méningite bactérienne, infection de plaie) et aux infections nosocomiales. En pratique ambulatoire, elles ont seulement une place dans les IST.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les céphalosporines en général, 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 *Enterobactéries*. Seule la ceftazidime est active contre le *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). L'avibactam, un nouvel inhibiteur de β -lactamases, élimine la plupart des ESBL; en raison de l'émergence rapide de résistances, son utilisation doit être restrictive.
 - Les céphalosporines de troisième génération sont généralement moins actives que les céphalosporines de première génération sur les staphylocoques, mais le céfotaxime et la ceftriaxone sont actives sur la plupart des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOG (11.5.)**
 - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la ceftriaxone)
 - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m. en combinaison avec l'azithromycine ou la doxycycline.
 - Traitement étiologique de l'urétrite à gonocoques: ceftriaxon i.m.
 - Traitement étiologique d'une infection à gonocoques asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: ceftriaxone i.m.
 - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
 - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: ceftriaxone i.m., toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
 - L'orchite-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOG**
 - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ceftriaxone (*off-label*), à côté des alternatives par voie orale (ciprofloxacine ou rifampicine). Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts:



“Fiche infections invasives à méningocoques” (AVIQ); “Meningokokken invasieve infecties” (Vlaanderen > Departement Zorg).

- Le 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 ceftazidime existe aussi en association fixe avec l'avibactam, un inhibiteur de β -lactamases. Vu l'émergence rapide de résistance contre cette association, son utilisation doit être strictement limitée au traitement ciblé de bacilles à Gram négatif hautement résistantes.

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”).

Grossesse et allaitement

- Céfotaxime, ceftazidime (en association ou non avec l'avibactam, un inhibiteur de β -lactamases) et ceftriaxone: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.
- Ne pas administrer la ceftriaxone simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium (notamment la nutrition parentérale), même en utilisant différentes tubulures de perfusion, en raison du risque de précipitation. La ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent toutefois être administrées de manière consécutive (mais pas chez un nouveau-né de moins de 28 jours), à condition que les tubulures soient soigneusement rincées avec une solution saline physiologique entre chaque administration de solution.

Précautions particulières

- L'administration intraveineuse se fait en injection lente ou en perfusion.

11.1.1.2.4. Quatrième génération

Ce chapitre concerne le céfépime.

Positionnement

- Voir 11.1.1.2.
- Le céfépime n'a de place que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex.pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections nosocomiales (RCP).
- **Spectre et résistances**
 - Pour les céphalosporines en général, voir 11.1.1.2.
 - Le spectre du céfépime est comparable à celui de la 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.



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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.

11.1.1.2.5. Cinquième génération

Ce chapitre concerne la ceftaroline et le ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β -lactamases).

Positionnement

- Voir 11.1.1.2.
- La ceftaroline est réservée aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. infections sévères de la peau et des tissus mous), et aux infections nosocomiales.
- Le ceftolozane + tazobactam réservé aux infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales et les infections des voies urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), en cas d'hospitalisation. Afin de limiter le risque de résistances, cette association n'est à envisager que comme traitement de dernier recours, dans les situations de multirésistance bactérienne et après réalisation d'un antibiogramme.
- **Spectre et résistances**
 - Pour les céphalosporines en général, 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 a une activité limitée contre les entérocoques et est inactive contre *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Le spectre de l'association ceftolozane + tazobactam est comparable à celui de la ceftazidime, mais l'association est plus active sur les germes Gram-négatif tels que les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (ESBL), *P. aeruginosa* (y compris les souches multirésistantes), et certains anaérobies tels que *B. fragilis*.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).

Grossesse et allaitement

- Ceftaroline et ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β -lactamases): il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables et interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.

11.1.1.3. Carbapénèmes

Ce chapitre concerne le méropénem et l'association méropénem + vaborbactam.



Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - Les carbapénèmes ont un spectre très 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*; l'activité sur *Enterococcus faecalis* est variable) 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 dites "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 suite à la production de carbapénémases par certaines bactéries.
 - Le vaborbactam est un inhibiteur de certaines carbapénémases (classe A et C) utilisé en association fixe avec le méropénem.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir rubrique "Effets indésirables" au point 11.1.1.1.).

Grossesse et allaitement

- Méropénem et association fixe méropénem + vaborbactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Effets au niveau du système nerveux central (hallucinations, confusion, convulsions et myoclonies): rare.

Interactions

- Voir 11.1.
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate.

11.1.1.4. Monobactames

Ce chapitre concerne l'aztréonam, un antibiotique β -lactame monocyclique.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - Laztréonam n'est actif que sur les micro-organismes aérobies Gram négatif.
 - Laztréonam est utilisé en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
 - 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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.



11.1.2. Macrolides

Ce chapitre concerne l'érythromycine, les néomacrolides azithromycine, clarithromycine et roxithromycine, et la spiramycine.

Positionnement

- Dans le traitement par voie orale, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide: les néomacrolides sont mieux absorbés que l'érythromycine après administration orale, leur demi-vie plus longue permet une administration moins fréquente, leur spectre antibactérien est similaire (voir plus loin) et les néomacrolides provoquent moins d'effets indésirables gastro-intestinaux.
- **Spectre et résistances**
 - 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*.
 - Les macrolides ne conviennent pas au traitement empirique des infections respiratoires, vu la résistance importante de *S. pneumoniae* et le manque ou l'absence d'activité contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
 - Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides.
- 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 + CSI. 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 (voir 4.1.).

11.1.2.1. Érythromycine

Positionnement

- Voir 11.1.2.. Pour le traitement oral, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide.
- L'érythromycine est également utilisée comme gastroprocinétique, notamment chez les patients gravement malades alimentés par sonde (indication qui ne figure pas dans le RCP), sans plus-value avérée par rapport au métoclopramide.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier en cas d'administration intraveineuse.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.
- 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.

Grossesse et allaitement

- Érythromycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

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 augmente le risque de toxicité musculaire des statines.
- L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Le 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.

11.1.2.2. Néomacrolides

Positionnement

- Voir 11.1.2.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5)**
 - Infections respiratoires
 - Les macrolides ne conviennent pas au traitement empirique des infections respiratoires telles que 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*.
 - Azithromycine:
 - (Suspicion de) pneumonie atypique si l'état clinique permet des soins à domicile: ajouter l'azithromycine au traitement existant.
 - Patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, souffrant d'un mal de gorge aigu (enfants et adultes), d'une otite moyenne aiguë (enfants et adultes) ou d'une rhinosinusite aiguë (enfants) et chez lesquels une antibiothérapie est indiquée.
 - *Pertussis* (coqueluche) (pour limiter la propagation de l'infection): l'azithromycine est le premier choix.
 - Infections gastro-intestinales
 - Gastro-entérite aiguë: azithromycine: seulement en cas de dysenterie (diarrhée avec fièvre, sang dans les selles et/ou altération importante de l'état général) et chez les patients immunodéprimés. Avant de débiter le traitement, prélever un échantillon des selles pour le diagnostic étiologique. Concernant la diarrhée du voyageur: voir plus bas.
 - Éradication d'*Helicobacter pylori*: la clarithromycine fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques (voir 3.1.).
 - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de l'azithromycine)
 - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*: azithromycine (dose unique de 2 g per os) + ceftriaxone (dose unique de 1 g i.m.).
 - Traitement étiologique de l'urétrite à *Chlamydia*: azithromycine.
 - Traitement étiologique d'une infection à *Chlamydia* asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: azithromycine.
 - Traitement étiologique de l'urétrite à *M. genitalium*: azithromycine (en cas de sensibilité confirmée à l'azithromycine).
 - Infections de la peau et des tissus mous



- Érythème migrant dans la maladie de Lyme: azithromycine, mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la doxycycline ou à l'amoxicilline [voir aussi *Folia de mai 2015*].
- Acné: voir 15.6. L'azithromycine a une place lorsqu'un traitement oral est indiqué.
- Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (voir 11.1.1.1.2): azithromycine (alternative: clindamycine).
- Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.2): clarithromycine.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - Diarrhée du voyageur en Asie et Afrique: auto-traitement lorsque des antibiotiques sont indiqués: dose unique de 1 g d'azithromycine; chez l'enfant 10 mg/kg une fois par jour pendant 3 jours [voir *Folia de mai 2019*] [Voir *Wanda for doctors*].
 - Infections par mycobactéries (atypiques) non tuberculeuses: la clarithromycine à forte dose et l'azithromycine ont une place, toujours en association à d'autres médicaments.
 - Abscès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise).
 - Amoxicilline 500 mg, 3x/jour pendant 3 à 7 jours, ou,
 - En cas d'allergie à la pénicilline: azithromycine 500 mg, 1x/jour pendant 3 jours, ou clarithromycine 500 mg, 2x/ jour pendant 3 à 7 jours.
 - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: azithromycine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (AVIQ); "*Meningokokken invasieve infecties*" (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux, mais moins qu'avec l'érythromycine.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).
- **Allongement de l'intervalle QT** et torsades de pointes; pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.. Voir *Folia d'octobre 2020*: Incertitudes concernant le risque cardio-vasculaire des macrolides.

Grossesse et allaitement

- Azithromycine et clarithromycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Roxithromycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.).
- La clarithromycine, et possiblement la roxithromycine, augmentent le risque de toxicité musculaire des statines.
- Lazithromycine est un substrat et 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.).

11.1.2.3. Spiramycine

Positionnement

- Voir 11.1.2.
- La spiramycine est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose en début de grossesse (<18 semaines) pour diminuer le risque de transmission au fœtus; cet usage est peu documenté. Dans le RCP, la spiramycine a comme indication le traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte lorsque la leucopénie contre-indique la prescription de pyriméthamine ou de sulfamide.
- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: "Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ); "Meningokokken invasieve infecties" (Vlaanderen > Departement Zorg).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- Ototoxicité à forte doses.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

Grossesse et allaitement

- Spiramycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.

11.1.3. Tétracyclines

Ce chapitre concerne les dérivés de la tétracycline: la doxycycline, l'éravacycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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 et ne sont pas utiles dans d'autres infections à streptocoques β -hémolytiques du groupe A, ni dans les pneumonies à pneumocoques.

- Les pseudomonas, la plupart des proteus, les serratia et le *Mycobacterium tuberculosis* sont résistants.
- L'éravacycline et la tigécycline ont une structure chimique apparentée à celle des tétracyclines, mais elles ont 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. Elles n'exercent pas d'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* et *Morganella*.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections respiratoires: les tétracyclines, y compris la doxycycline, ne sont plus sélectionnées pour le traitement des infections respiratoires en pratique ambulatoire, le risque de résistance étant trop élevé.
 - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la doxycycline)
 - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m.
 - Traitement étiologique de l'urétrite à Chlamydia: doxycycline.
 - Traitement étiologique d'une infection à Chlamydia asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: doxycycline.
 - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone + doxycycline + métronidazole.
 - Traitement étiologique de la PID à Chlamydia: doxycycline, en combinaison avec d'autres antibiotiques.
 - Orchi-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.
 - Syphilis primaire, secondaire et latente chez des patients allergiques à la pénicilline (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, et dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel): doxycycline *per os*.
 - Infections de la peau et des tissus mous
 - Forme sévère d'acné papulopustuleuse: voir 15.6. La doxycycline a une place en cas de réponse insuffisante à un traitement local. Parmi les tétracyclines, la doxycycline est privilégiée en raison du risque moins élevé d'effets indésirables par rapport à la minocycline.
 - Erythème migrant dans la maladie de Lyme: la doxycycline est le premier choix chez l'adulte et les enfants de plus de 8 ans [voir aussi *Folia de mai* 2015].
 - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.): doxycycline, en combinaison avec le métronidazole.
 - Éradication d'*Helicobacter pylori*: chez les patients allergiques à la pénicilline, la tétracycline peut faire partie du schéma thérapeutique (voir 3.1.). L'association qui est utilisée à cet effet (bismuth+métronidazole+tétracycline) est mentionnée au point 3.1.3.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - Voyages: prévention du paludisme: doxycycline 100 mg par jour (voir 11.3.2.).
 - Dans le RCP, l'éravacycline a comme indication le traitement en hospitalier des infections intra-abdominales compliquées.
 - Dans le RCP, la tigécycline a comme indication, en contexte hospitalier, les infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et pour les infections intra-abdominales impliquant diverses souches bactériennes ou à germes multirésistants. La tigécycline ayant été associée à un taux de mortalité plus élevé que les autres antibiotiques.



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: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Minocycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

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.
- Pancréatite.
- 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 insuffisance rénale pré-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).
- Eravacycline et tigécycline: aussi réaction au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: **l'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée** (voir la rubrique "Effets indésirables"). L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.
- Allaitement: la doxycycline peut être utilisée pendant une courte durée (c.-à-d. < 3 semaines).

Interactions

- Voir 11.1.
- Diminution de l'absorption des tétracyclines par la prise concomitante de sels de calcium, de magnésium et de fer ou d'aluminium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué. L'alimentation (notamment lait et produits laitiers) affecte, de façon limitée, l'absorption de la doxycycline, de la minocycline et de la lymécycline.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'association à des tétracyclines, un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante d'isotrétinoïne ou d'acitrétine.
- L'éravacycline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Les tétracyclines sont éliminées par voie rénale; la doxycycline et la tigécycline sont aussi éliminées par voie fécale.



11.1.4. Clindamycine et lincomycine

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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, comme les macrolides, aucune activité contre les entérocoques.
 - Ces médicaments sont aussi actifs sur les anaérobies (y compris les *Bactéroïdes*, mais on note une augmentation de leur taux de résistance, estimé actuellement à 10-30%).
 - 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* méticillino-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.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections peau et tissus mous
 - Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (voir 11.1.1.2.): clindamycine (alternative: azithromycine).
 - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.3.): clindamycine, en combinaison avec le co-trimoxazole.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée.
- **Colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile*, même après administration parentérale.**

Grossesse et allaitement

- Clindamycine et lincomycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Voir 11.1.
- La clindamycine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- La clindamycine n'est plus disponible sous forme de sirop depuis mai 2020. Si la clindamycine est requise chez un enfant, elle peut être prescrite sous forme magistrale:
 - R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM
 - DT/. x gélules
 - S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours
 - (lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)



11.1.5. Quinolones

Ce chapitre concerne la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine. La norfloxacine n'est plus disponible depuis janvier 2023, et l'ofloxacine depuis octobre 2023.

Positionnement

- **En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants [voir Folia de décembre 2018 et Folia de novembre 2020], il est important de limiter l'utilisation des quinolones,** comme le préconise également l'Agence européenne des médicaments (EMA). Dans les infections graves, les quinolones sont souvent la seule alternative orale aux antibiotiques intraveineux.
- **Spectre et résistances**
 - Les quinolones sont actives contre la plupart des bacilles Gram négatif (surtout les entérobactéries, *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 a une meilleure activité sur les streptocoques et les staphylocoques que les autres quinolones, mais son utilisation dans les infections dues à ces pathogènes doit être limitée compte tenu des problèmes de résistance et du risque d'effets indésirables.
 - 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.
- L'administration prolongée, en particulier de la norfloxacine qui donne de faibles concentrations plasmatiques, doit être évitée en raison du développement de résistance. En raison d'une mauvaise diffusion tissulaire, la norfloxacine n'a pas de place dans les infections des voies urinaires supérieures. Elle n'est plus disponible depuis janvier 2023.
- Avec les autres quinolones, 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.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections urogénitales
 - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite et prostatite aiguë): instaurer d'abord un traitement empirique par lévofloxacine ou ciprofloxacine, à corriger ensuite en fonction de l'antibiogramme. La résistance aux quinolones de l'*E. coli*, l'agent pathogène le plus fréquent, est élevée (près de 20 % en milieu hospitalier), surtout si le patient a pris des quinolones au cours des 6 mois précédents. Pour les infections urinaires basses non compliquées, les quinolones ne sont pas un bon choix.
 - Traitement de l'urétrite, de la *pelvic inflammatory disease* (PID) et de l'orchite-épididymite: la moxifloxacine ou la lévofloxacine sont parfois utilisées, parfois en combinaison avec d'autres antibiotiques. Une source EBM étrangère déconseille l'utilisation des quinolones dans l'urétrite en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif.
 - Infections respiratoires: moxifloxacine:
 - adultes allergiques à la pénicilline (allergie IgE-médiée ou non IgE-médiée):
 - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë);
 - exacerbation aiguë de BPCO et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
 - Diverticulite: chez les patients allergiques à la pénicilline lorsque des antibiotiques sont indiqués: ciprofloxacine + métronidazole.



- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ciprofloxacine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (AVIQ); "*Meningokokken invasieve infecties*" (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Enfants: anomalies de développement du cartilage chez de jeunes animaux de laboratoire, mais pas de preuves de lésions articulaires cliniquement pertinentes chez l'enfant. Le risque doit être mis en balance avec les bénéfices, notamment chez les enfants atteints de mucoviscidose.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier dans le cas de la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.
- Moxifloxacine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et Folia de décembre 2018 et Folia de février 2022.*
- Troubles gastro-intestinaux, colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*.
- Rash, prurit; rarement photosensibilisation, réactions cutanées sévères et anaphylaxie.
- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées ou 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, valvulopathie cardiaque [*voir Folia de novembre 2020*].
- Hypoglycémie: rarement [*voir Folia d'octobre 2018*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- **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 Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- **Les quinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné une atteinte du cartilage articulaire observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance.**

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. Les fluoroquinolones doivent donc être administrées au moins 2 heures avant les sels de fer, de calcium et de magnésium ou les produits laitiers.
- Risque accru de tendinite et de rupture tendineuse en cas d'association à des corticostéroïdes.
- Risque accru de torsades de pointes (certainement 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.*).
- Risque accru de convulsions en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).



- La ciprofloxacine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2 avec, entre autres, une potentialisation de l'effet de la théophylline (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (voir Intro.6.2.11.).

11.1.6. Co-trimoxazole

Le co-trimoxazole est l'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime. Pour le triméthoprime en monothérapie, voir 11.1.7.2.

Positionnement

- Les indications du co-trimoxazole sont limitées.
- **Spectre et résistances**
 - Le spectre des sulfamidés couvre la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif, de même que les chlamydia. Etant 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.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOG (11.5.)**
 - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.): co-trimoxazole, en combinaison avec la clindamycine.
 - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite) en cas de contre-indication aux quinolones (voir aussi 11.1.5.).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOG (11.5.)**
 - Sur la base d'études cliniques, le co-trimoxazole est utilisé, en particulier chez les patients atteints du VIH, dans la prophylaxie et le traitement de la toxoplasmose et de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (auparavant *Pneumocystis carinii*). Cette indication ne figure pas dans le RCP.
 - Le co-trimoxazole a une place dans la prise en charge des abcès cutanés non compliqués à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), uniquement en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme.

Contre-indications

- 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 sévère (RCP).

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, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell* (voir Intro.6.2.6.): rare, mais très grave.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë: très rare, mais très grave.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir Intro.6.2.11.).
- 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 beaucoup plus fréquents chez les patients atteints du SIDA.

Grossesse et allaitement

- **Dans le premier trimestre, il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de co-trimoxazole est donc déconseillée pendant le premier trimestre. Si le co-trimoxazole ne peut être évité pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour.
- Les données sur l'utilisation du co-trimoxazole pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.
- **Peu avant l'accouchement, il y a un risque accru d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire chez le nouveau-né,** en particulier chez les prématurés et les nouveau-nés présentant un déficit en G6PD.

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 substrat du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, et 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.

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11*).

11.1.7. Antibactériens urinaires

Ce chapitre reprend les médicaments réservés spécifiquement au traitement des infections des voies urinaires basses. En raison de leur pénétration insuffisante dans les tissus, les médicaments discutés ici ne sont pas à utiliser en cas de prostatite, d'orchite-épididymite ou de pyélonéphrite; les quinolones sont à préférer dans ces indications.

Pour la prise en charge d'une infection des voies urinaires chez la personne âgée, *voir Folia de juillet 2021*.

11.1.7.1. Nitrofuranes

Ce chapitre concerne la nitrofurantoïne.

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
 - 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.
 - Une résistance survient rarement et les nitrofuranes peuvent donc être utilisés de façon répétée en cas d'infections récurrentes des voies urinaires basses. Un usage chronique est par contre à déconseiller, certainement chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.
- La nitrofurantoïne est plus active dans les urines acides et perd son efficacité à un pH>8.
- Un usage chronique est à déconseiller chez les personnes âgées, et en particulier chez les patients



atteints d'insuffisance rénale.

- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): la nitrofurantoïne est le médicament de premier choix, sauf chez les personnes très âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale chez lesquels le triméthoprime constitue le premier choix, et en cas de cystite au cours des dernières semaines de grossesse, auquel cas le premier choix se porte sur la fosfomycine.

Contre-indications

- **Insuffisance rénale:** la nitrofurantoïne est dans ce cas inefficace (concentration urinaire trop faible) et dangereuse (vu sa toxicité systémique, surtout neuropathie périphérique).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Réactions gastro-intestinales (moins fréquentes en cas de prise avec de la nourriture): fréquentes.
- Hypertension intracrânienne bénigne.
- Alopecie transitoire.
- Réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, angiœdème, myalgies, arthralgies.
- Réactions pulmonaires aiguës (avec entre autres fièvre, éosinophilie), généralement dans la première semaine du traitement et réversibles.
- Troubles hématologiques, notamment leucopénie, agranulocytose: rares. Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir Intro.6.2.11.).
- En cas d'utilisation prolongée, en particulier chez les insuffisants rénaux: toxicité pulmonaire chronique (pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire), hépatotoxicité (ictère cholestatique, hépatite, nécrose hépatique), neuropathie périphérique.

Grossesse et allaitement

- Les nitrofuranes sont à éviter en fin de grossesse, car il existe un risque d'hémolyse chez le nouveau-né, surtout en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Allaitement: risque d'anémie hémolytique chez les nourrissons de moins d'un mois, les nouveau-nés prématurés et les enfants présentant un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, même si ce risque est très limité.

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (voir Intro.6.2.11.).
- En cas d'utilisation prolongée, surveiller la fonction pulmonaire et hépatique.

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 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises pendant 5 jours.

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.
- **Spectre et résistances**



- Le triméthoprim est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant. La résistance au triméthoprim des germes uropathogènes augmente en Belgique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): le triméthoprim est seulement un premier choix chez les personnes très âgées et les patients insuffisants rénaux, la nitrofurantoïne étant contre-indiquée chez les patients en insuffisance rénale. Lorsqu'il est utilisé en cas de cystite récidivante, le traitement doit éventuellement être ajusté en fonction de l'antibiogramme.

Contre-indications

- 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

- **Dans le premier trimestre il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprim en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de triméthoprim est donc déconseillée pendant le premier trimestre.
- Si un traitement par triméthoprim est nécessaire ou indiqué pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour.
- Les données sur l'utilisation du triméthoprim pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, la mercaptopurine et le méthotrexate en cas d'association au triméthoprim.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7).
- Le triméthoprim est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Actuellement, il n'y a pas de spécialité à base de triméthoprim commercialisée en Belgique.
- Le triméthoprim peut toutefois être prescrit sous forme de préparation magistrale.
 - Adulte: triméthoprim 300 mg par gélule
 - Traitement aigu: S/ 300 mg par jour en 1 prise le soir pendant 3 jours (femme) ou 7 jours (homme).
 - Cystite récidivante: S/100 mg p.j. en 1 prise pendant 6 mois.



11.1.7.3. Fosfomycine

Positionnement

- Voir 11.1.7.
- **Spectre et résistances**
 - 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.
- L'utilisation de la fosfomycine est mal documentée chez les personnes âgées et les groupes à risque tels que patients atteints de diabète, 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.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections urinaires non compliquées (cystite et cystite récidivante): la fosfomycine est une alternative à la nitrofurantoïne, mais elle donne des taux de guérison plus faibles. La fosfomycine est toutefois le premier choix en cas de cystite pendant les dernières semaines de grossesse.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements, diarrhée.
- Réactions allergiques cutanées.

Grossesse et allaitement

- Les données limitées n'indiquent pas de risque accru d'anomalies chez l'enfant.

Interactions

- Voir 11.1.

11.1.7.4. Pivmécillinam

Le pivmécillinam, une amidinopénicilline, est un précurseur du mécillinam. Il n'est plus disponible depuis janvier 2024.

Positionnement

- Voir 11.1.7.
- **Spectre et résistances**
 - Le pivmécillinam a un spectre étroit incluant seulement des germes Gram négatif (notamment E.coli).
 - Le niveau de résistance semble être faible, mais doit être surveillé dans le contexte belge.
 - Sa protéine-cible à la surface des bactéries Gram négatif est différente de celle des autres β -lactames. De ce fait, le risque de résistances croisées est faible.
- Le pivmécillinam est utilisé dans les cystites aiguës non compliquées de l'adulte (RCP).
- Le pivmécillinam est arrivé sur le marché belge en 2020, il n'a pas encore été évalué et positionné par la BAPCOC (pour les recommandations BAPCOC concernant la cystite aiguë, voir 11.5.4.1.). Dans les pays scandinaves et au Royaume-Uni, le pivmécillinam est considéré comme une option bien documentée dans la cystite non compliquée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Anomalies de l'oesophage.



Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux; ulcérations oesophagiennes (peu fréquent).
- Mycoses vulvo-vaginales.
- Réactions allergiques.

Précautions particulières

- Le pivmécillinam doit être pris en position assise ou debout, avec un demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.

Grossesse et allaitement

- Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique en cas de prise proche de l'accouchement.

Posologie

- Cystite aiguë non compliquée: 400mg 3 x p.j. pendant 3 j.

11.1.8. Antituberculeux

Positionnement

- Tuberculose active
 - 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. En phase initiale, le traitement avec quatre médicaments différents a une place, dans le but de prévenir le développement de résistances bactériennes.
 - L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol en association constituent généralement le traitement initial en Belgique.
 - 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 au traitement de la tuberculose multirésistante (RCP), en association à d'autres antituberculeux. La rifabutine est également utilisée dans la tuberculose multirésistante.
- Tuberculose latente (notamment contact direct ou après virage du test de Mantoux)
 - L'isoniazide (pendant 6 mois), l'association isoniazide + rifampicine (pendant 3 mois), ou - en cas de résistance avérée à l'isoniazide - la rifampicine (pendant 4 mois) sont utilisés.
- Voir aussi le site Web des organisations de lutte contre la tuberculose: en français: <https://www.fares.be/tuberculose>; en néerlandais: <https://tuberculose.vrgt.be>.
- La tuberculine utilisée pour le diagnostic de la tuberculose (test cutané tuberculique, aussi appelé intradermo-réaction ou test de Mantoux) est mentionnée au point 19.3..

Administration et posologie

- La dose journalière des antituberculeux est toujours prise en une fois, le matin avant le petit déjeuner.

11.1.8.1. Isoniazide

Positionnement

- Voir 11.1.8.



Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, atteinte hépatique suite à une administration précédente (RCP).

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 B) 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.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir Intro.6.2.11.).

Grossesse et allaitement

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'isoniazide. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Grossesse: augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec la rifampicine.

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.).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique voir Intro.6.2.11.).

11.1.8.2. Rifampicine

Positionnement

- Voir 11.1.8.
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose (en association à d'autres antituberculeux).
- La rifampicine est utilisée, en association à d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections causées par un corps étranger, sur la base de preuves limitées.
- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: "Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ); "Meningokokken invasieve infecties" (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

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

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de la rifampicine. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Grossesse: augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec l'isoniazide.
- 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 substrat de la P-gp et 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 interactions importantes, citons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence ; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (voir Folia de novembre 2021). Autres interactions importantes: les interactions avec les immunosuppresseurs ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus (risque de rejet d'organe), avec certains antirétroviraux et avec les antagonistes de la vitamine K.

11.1.8.3. Pyrazinamide

Positionnement

- Voir 11.1.8.

Contre-indications

- Goutte ou antécédents.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Augmentation de l'uricémie avec parfois des crises de goutte.
- 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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.



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.

Grossesse et allaitement

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'éthambutol. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.

Interactions

- Voir 11.1.

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 (RCP). Une étude a montré un meilleur taux de guérison mais une augmentation de la mortalité, sans preuve d'un lien de causalité, chez des patients sous bédaquiline [voir *Folia de juin 2014*].

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*).

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*).**
- Elévation des enzymes hépatiques, certainement en cas de d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool [voir *Folia de mars 2017*].
- Infections pulmonaires.

Grossesse et allaitement

- Bédaquiline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 bédaciline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

11.1.9. Aminoglycosides

Ce chapitre concerne l'amikacine, la gentamicine, la paromomycine et la tobramycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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. Ils sont associés à une pénicilline ou à une céphalosporine en cas d'infection grave due à des entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa*.
- Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un monitoring en raison de leur toxicité potentielle.
- L'amikacine liposomale (en inhalation) est indiquée pour le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le complexe *Mycobacterium avium* chez l'adulte (RCP).
- La tobramycine est utilisée en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
- 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) (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- **Les aminoglycosides sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Ototoxicité (et vestibulo-toxicité).
- 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, avec une amélioration de l'efficacité.
- Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésies en cas d'administration en bolus intraveineux.
- Amikacine liposomale: très fréquent: dysphonie, toux, dyspnée et hémoptysie.

Grossesse et allaitement

- **L'exposition in utero à un aminoside peut être associée à un risque d'ototoxicité (décrit avec la kanamycine et la streptomycine, toutes deux non disponibles en Belgique), bien que ce risque ne soit pas clair pour les aminosides mentionnés ici. L'absorption de la paromomycine étant minimale, aucune exposition in utero n'est attendue.**

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.



- Amikacine liposomale: la co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration est contre-indiquée.

Précautions particulières

- Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées (voir Intro.6.1.5.), 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 par voie parentérale est administrée en une seule prise afin de limiter la toxicité.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

11.1.10. Glycopeptides

Ce chapitre concerne la teicoplanine et la vancomycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - La teicoplanine et la vancomycine ne sont actives que sur des micro-organismes Gram positif, surtout les staphylocoques et streptocoques, et sur *Clostridioides difficile*.
 - Il semble y avoir une légère tendance à la baisse du nombre de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine isolées en Belgique ces dernières années (passant d'environ 4,2% en 2014 à 2,6% en 2018).
- 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 (en particulier *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* méticillino-résistants (MRSE), entérocoques et *Streptococcus viridans*), leur efficacité clinique étant inférieure à celle des antibiotiques β -lactames et leur utilisation ayant été associée à des signaux de surmortalité et de toxicité rénale.
- La vancomycine par voie orale est utilisée dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse grave due à *Clostridioides difficile*, sur la base d'études cliniques solides; la fidaxomyline (voir 11.1.11.5.) est, sous certaines conditions, une alternative. Le métronidazole est parfois utilisé dans les formes moins sévères [voir Folia de février 2016] mais son taux de guérison est inférieur à celui de la vancomycine. 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 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.



Grossesse et allaitement

- Teicoplanine et vancomycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

11.1.11. Antibiotiques divers

11.1.11.1. Linézolide

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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 (RCP).
- Le linézolide est également un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, ce qui peut avoir des répercussions en termes d'interactions.

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.

Grossesse et allaitement

- Linézolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.
- Celles des inhibiteurs de la MAO (voir 10.3.3.), notamment risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (voir Intro.6.2.4.).

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.



11.1.11.2. Thiamphénicol

Le chloramphénicol, qui n'est plus disponible sous forme de spécialité à usage systémique, est apparenté au thiamphénicol.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - Le spectre du thiamphénicol englobe des micro-organismes Gram positif et Gram négatif.
- Vu le risque de toxicité médullaire (voir rubrique "Effets indésirables"), l'utilisation de thiamphénicol doit être limitée à des infections graves par des micro-organismes résistants aux autres antibiotiques (RCP).

Contre-indications

- Patients atteints de dépression médullaire ou d'autres troubles hématologiques.
- Enfants de moins de 6 mois.
- Allaitement.

Effets indésirables et interactions

- Voir 11.1.
- Dépression médullaire (dose-dépendante et réversible), en particulier en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, voir Intro.6.2.11.).

Grossesse et allaitement

- Thiamphénicol: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (voir Intro.6.2.11.).

11.1.11.3. Rifamycines

Ce chapitre concerne la rifabutine, la rifamycine, la rifampicine (voir 11.1.8.2.) et la rifaximine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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 (RCP).
- 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 (RCP) (généralement en association au lactulose, voir 3.5.3.1.).
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose. Elle est abordée au point 11.1.8.2..

Contre-indications

- Rifamycine: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rifaximine: obstruction intestinale.



Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles hépatiques à doses élevées.
- Coloration des sécrétions corporelles.
- Rifaximine: aussi œdème périphérique, ascite, arthralgies, anémie.

Grossesse et allaitement

- Rifabutine, rifamycine, rifampicine et rifaximine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant en cas d'utilisation en fin de grossesse.

Interactions

- Voir 11.1.
- Diminution possible de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rifabutine et rifamycine sont des inducteurs du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), qui peut entraîner une perte d'efficacité notamment des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (voir Folia de novembre 2021).
- La rifabutine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La rifaximine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

11.1.11.4. Polymyxines

Ce chapitre concerne le colistiméthate sodique, la prodrogue de la colistine (syn. polymyxine E).

Positionnement

- **Spectre et résistances**
 - 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 (RCP).
- Il est utilisé par voie intraveineuse dans certaines infections sévères par des germes Gram négatif multirésistants en l'absence d'alternatives (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Réactions allergiques.
- Néphrotoxicité et neurotoxicité (p.ex. apnées, paresthésies, vertiges), surtout à doses élevées.
- En inhalation: aussi toux et bronchospasme.

Grossesse et allaitement

- Colistiméthate sodium: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.



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 *Clostridioides difficile* mais on ne dispose pas de données chez les patients atteints de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides* très sévère ou en cas de récurrences multiples [voir *Folia de février 2016*]. Le métronidazole (voir 11.3.3.) reste le premier choix de traitement dans les formes peu sévères.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Leucopénie.

Grossesse et allaitement

- Fidaxomicine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir 11.1.
- La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.2. Antimycosiques

Positionnement

- Dans les infections superficielles par des levures ou par des champignons (cutanées, oropharyngées, vulvovaginales), un traitement local est moins susceptible d'entraîner des effets indésirables généraux qu'un traitement oral (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 de récurrences fréquentes (voir Positionnement dans 11.2.3.).
- 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 une alternative lorsque le traitement oral n'est pas souhaité. Il est moins efficace, souvent un antimycosique par voie systémique s'avère nécessaire (voir Positionnement dans 11.2.3.).
- 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 indiqué.

11.2.1. Polyènes

Ce chapitre concerne l'amphotéricine B et la nystatine.

Positionnement

- **Spectre**
 - 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*).
- L'amphotéricine B n'est disponible en Belgique que sous forme de complexe lipidique ou de liposomes. Selon le RCP, son utilisation est limitée aux infections graves et généralisées dues à des champignons ou à des levures sensibles. L'amphotéricine B est également utilisée dans certaines formes de leishmaniose



(indication non mentionnée dans le RCP).

- L'usage oral de la nystatine n'est pas étayé dans le traitement des mycoses cutanées.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOG (11.5.)**
 - Nystatine: candidose oropharyngée:
 - muguet chez les enfants < 6 mois (le gel oral de miconazole est plus efficace mais contre-indiqué chez les nourrissons de cet âge, voir 11.2.3.);
 - stomatite chez les adultes immunocompétents: la nystatine est une option mais elle est moins efficace que le miconazole en gel oral.

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.

Grossesse et allaitement

- Amphotéricine B et nystatine : les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

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.

11.2.2. Échinocandines

Ce chapitre concerne l'anidulafungine et la caspofungine.

Positionnement

- Spectre
 - Les échinocandines sont actives contre les levures (entre autres *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre certains champignons (entre autres *Aspergillus*).
- L'anidulafungine a pour indication dans le RCP le traitement des infections invasives à candida. Le recul d'utilisation chez les patients non neutropéniques est limitée (RCP).
- La caspofungine a pour indication, dans le RCP, le traitement de la candidose et aspergillose invasive chez les patients réfractaires aux autres traitements, ainsi que le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients présentant une neutropénie et une fièvre ne répondant pas à une antibiothérapie (RCP).



Effets indésirables

- Nausées, vomissements, fièvre, bouffées de chaleur, rash, démangeaisons, élévation des enzymes hépatiques.
- Thrombophlébite au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Anidulafungine et caspofungine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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'isavuconazole, 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.
- **Spectre**
 - Les dérivés azoliques sont actifs contre les levures, les dermatophytes et d'autres champignons, mais ils diffèrent dans leur spectre d'activité. Le fluconazole est particulièrement actif contre *Candida* et les cryptocoques. L'isavuconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole ont un spectre plus large et sont également actifs contre, entre autres, *Aspergillus*.
- Le fluconazole et l'itraconazole par voie systémique ont comme indications diverses infections systémiques et infections résistantes de la peau et des ongles (RCP). L'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole par voie systémique ont uniquement comme indication le traitement d'infections systémiques graves, entre autres à *Aspergillus* (RCP).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Onychomycoses: le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré, et peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture. Comme premier choix, la BAPCOC opte pour un traitement systémique, et propose comme alternative (mais moins efficace) un traitement local par ciclopirox (voir 15.1.3.). Le traitement local exige une longue durée de traitement; il n'existe pas d'études randomisées comparant le traitement local au traitement systémique. Une réponse cliniquement et esthétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités.
 - Premier choix en cas d'onychomycose des pieds: terbinafine *per os*;
 - Premier choix en cas d'onychomycose des mains: itraconazole en traitement oral intermittent ("thérapie pulsée")
 - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (voir 15.1.3.).
 - Candidose oropharyngée: chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines; le traitement peut raccourcir la durée des symptômes. Chez les enfants < 6 mois la nystatine (voir 11.2.1.) est le premier choix. Le gel oral de miconazole est le premier choix en cas de muguet chez les enfants > 6 mois et en cas de stomatite chez les adultes immunocompétents mais il n'est plus disponible depuis mars 2024. La nystatine peut être une alternative chez les enfants de plus de 6 mois et les adultes immunocompétents. En cas d'échec thérapeutique, un traitement systémique peut être envisagé (la BAPCOC optant alors pour le fluconazole).
 - Candidose vulvovaginale: les dérivés azoliques par voie locale (voir 6.1.1.) ou le fluconazole par voie orale présentent la même efficacité thérapeutique. Chez une femme non enceinte, le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme; en cas de grossesse, BAPCOC opte pour un traitement



vaginal pendant 7 jours. En cas de candidose vulvovaginale récidivante, aussi bien l'auto-traitement en cas de symptômes que le traitement prophylactique (oral ou local) constituent des stratégies appropriées.

- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - *Pityriasis versicolor*: le fluconazole et l'itraconazole sont utilisés lorsqu'un traitement systémique est indiqué (RCP). Un traitement local expose à moins d'effets indésirables.

Contre-indications

- **Fluconazole: grossesse** (sauf la dose unique en cas de candidose vulvovaginale, voir 6.1.1.); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- **Miconazole gel oral: nourrissons de moins de 6 mois; 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.
- Isavuconazole: troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, dyspnée, céphalées, hypokaliémie, éruption cutanée, réaction au site d'injection.
- Itraconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, hépatotoxicité, céphalées, neuropathie, 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 hématologiques, troubles visuels, thrombophlébite au site d'injection.
- Voriconazole: photosensibilisation (surtout en cas de traitement prolongé).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse: le fluconazole est contre-indiqué.** Il est probable que la dose unique de 150 mg en cas de candidose vulvovaginale soit sûre, mais par sécurité, elle est déconseillée dans le guide BAPCOC. **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.**
- Miconazole (local) et itraconazole: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Isavuconazole, posaconazole et voriconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 la moitié des patients.
- Itraconazole: diminution de l'absorption de l'itraconazole par les IPP par modification du pH gastrique [voir Folia d'avril 2024].



- Le fluconazole est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et 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'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'itraconazole est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et 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 du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation de l'effet 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].
- Les concentrations plasmatiques de l'itraconazole en gélules sont plus élevées lorsqu'il est administré pendant ou juste après le repas [voir Folia d'avril 2024].
- Chez les patients présentant une diminution de l'acidité gastrique (achlorhydrie ou prise de médicaments qui diminuent l'acidité gastrique (p.ex antiacides ou IPP)), conseillez de prendre l'itraconazole avec une boisson acide [voir Folia d'avril 2024].

11.2.4. Terbinafine

Positionnement

- Voir 11.2.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5)**
 - Onychomycoses: voir 11.2.3. La terbinafine *per os* est le premier choix dans l'onychomycose des pieds.
 - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (voir 15.1.3.).

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, rash.
- Élévation des enzymes hépatiques, atteinte hépatique grave: rare.
- Réactions cutanées sévères allant de la pustulose exanthématique au syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Suspicion d'un risque d'agranulocytose.

Grossesse et allaitement

- Terbinafine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



Interactions

- La terbinafine est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

11.3. Antiparasitaires

11.3.1. Anthelminthiques

Positionnement

- Ivermectine
 - Traitement de la gale: selon la BAPCOC (voir 11.5.3.8., l'ivermectine orale et l'ivermectine locale (off-label, voir 15.7.) sont des alternatives à la perméthrine en crème.
 - Traitement de certaines parasitoses tropicales: microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose.
- Mébendazole
 - Traitement des infestations par des nématodes (vers ronds) tels que *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (syn. oxyure), *Trichuris trichiura* (trichocéphale), et *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostomes). L'efficacité du mébendazole contre *T. trichiura* est limitée.
 - Le mébendazole n'est pas une option thérapeutique en cas d'infestations par des cestodes (*Taenia*) même si cette indication figure dans le RCP.
- Niclosamide
 - A une place dans le traitement des infections intestinales causées par des cestodes, tels que *Taenia saginata* (ténia du bœuf).
- Certains anthelminthiques nécessaires au traitement des helminthiases tropicales (échinococcose, schistosomiase, filariose) ne sont pas commercialisés en Belgique.
- En cas d'échec du traitement en première ligne d'une parasitose tropicale et de connaissances insuffisantes sur ce type de maladies, le patient peut être orienté vers un centre spécialisé (p.ex. l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses).

Indications (synthèse du RCP)

- Ivermectine: gale, microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose.
- Mébendazole: infections gastro-intestinales causées par des nématodes et des cestodes (mais voir la rubrique "Positionnement" concernant les cestodes).
- Niclosamide: infections intestinales causées par des cestodes, notamment du genre *Taenia*.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Ivermectine: exacerbation temporaire du prurit en cas de gale.

Précautions particulières

- Ivermectine: en cas d'infection sévère, certains guidelines ainsi que la BAPCOC recommandent d'administrer (éventuellement) une seconde dose après 7 à 14 jours. Selon le RCP, une seconde dose n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif.
- Ivermectine: écraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans. Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- 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 d'effets indésirables gastro-intestinaux par augmentation de l'absorption). Les comprimés doivent être dissous dans de l'eau ou mâchés.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'ivermectine orale pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).

11.3.2. Antipaludéens (médicaments contre la malaria)

Positionnement

- Parmi les espèces du genre *Plasmodium*, *Plasmodium falciparum* est la plus pathogène et l'espèce qui prédomine en Afrique subsaharienne. La résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludéens continue d'augmenter. La chimioprophylaxie réduit très fortement le risque de paludisme à *P. falciparum*, même les formes sévères, mais ne confère pas de protection complète.
- Les accès de paludisme provoqués par *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) sont en général moins graves. La chimioprophylaxie ne cible pas ces espèces: elle protège contre les attaques primaires de ces espèces, mais pas contre la formation des formes hépatiques quiescentes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*.
- Une infection à *Plasmodium knowlesi* (Asie du Sud-Est) peut provoquer des accès graves; le paludisme causé par cette espèce est très rare chez les voyageurs. On suppose que la chimioprophylaxie protège contre le paludisme causé par *P. knowlesi*, mais ceci est peu documenté.
- En cas de **fièvre au retour d'une zone à risque** (jusqu'à 3 mois après), il faut penser au paludisme (même si une prophylaxie a été instaurée), et il est conseillé de réaliser un test de paludisme dès que possible.
- Seules les grandes lignes de la prévention et du traitement du paludisme sont évoquées ici. Un service spécialisé, p.ex. l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses, peut informer sur la posologie à suivre pour le traitement.

11.3.2.1. Prévention du paludisme

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention du paludisme

	Durée de traitement	Adulte	Enfant
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique	1 compr. par jour (au cours du repas)	par jour (au cours du repas): <ul style="list-style-type: none">• 5-8 kg: ½ compr. Junior• 8-10 kg: ¾ compr. Junior• 11-20 kg: ¼ compr. pour adulte ou 1 compr. Junior• 21-30 kg: ½ compr. pour adulte ou 2 compr. Junior• 31-40 kg: ¾ compr. pour adulte ou 3 compr. Junior
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir	100 mg par jour en une prise (contre-indiqué le 2^e et 3^e trimestres de la	<ul style="list-style-type: none">• < 8 ans: contre-indiqué• ≥ 8 ans: 1,5 mg/kg



	quitté la région endémique	grossesse; emploi pendant le 1 trimestre seulement pour raison impérieuse)	(max. 100 mg) par jour en une prise
Méfloquine	à partir de 2 à 4 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	250 mg par semaine en une prise	4 à 5 mg/kg par semaine en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam®) ou diviser le comprimé: <ul style="list-style-type: none"> • 5-10 kg:1/8 compr.; • 11-20 kg:1/4 compr.; • 21-30 kg:1/2 compr.; • 31-45 kg: 3/4 compr.; • > 45 kg:1 compr.

Pour la carte mondiale du paludisme de 2023 du Groupe d'Etude Belge de la Médecine des Voyages, voir *Wanda for doctors (Malaria – World map)*.

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.

Résistance importante dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est.

Concernant les effets indésirables, il est obligatoire, depuis 2014, de transmettre une "carte de surveillance du patient" à tout patient prenant de la méfloquine. Sur cette carte figurent aussi les coordonnées du médecin, utiles en cas d'effets indésirables.

Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 2 à 4 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 trois jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

Positionnement

- Voir 11.3.2., *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors (Malaria)*.
- La prévention consiste toujours à prendre des mesures visant à réduire ou à supprimer le contact avec les anophèles (vêtements couvrants, moustiquaire, répulsifs après le coucher du soleil; concernant les répulsifs, voir *Folia de mai 2019*).
- La décision de compléter éventuellement ces mesures préventives du paludisme par une chimioprophylaxie et le choix du médicament se feront en fonction de chaque voyageur individuel (présence éventuelle de facteurs de risque de complications du paludisme; conditions de voyage éventuellement risquées), en tenant compte bien entendu de facteurs tels que le pays et la région de destination [voir *Wanda for doctors (Countries)*].
- Chimioprophylaxie antipaludique: on utilise 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. En raison du développement de résistances, la (hydroxy)chloroquine n'a qu'une place très limitée dans la prévention du paludisme. Le *Tableau 11b. dans 11.3.2.1.* indique la posologie et la durée du traitement des différents médicaments utilisés en prévention du paludisme.

Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de mai 2019*



- La chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes mérite une attention particulière. Un avis actualisé et individualisé peut être obtenu à l'Institut de Médecine Tropicale ou auprès des services de maladies infectieuses.
- **Grossesse**
 - 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 2e et le 3e trimestre de la grossesse (voir 11.1.3.);** l'utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse est acceptable en cas d'urgence ou en l'absence d'alternative.
 - Le traitement du paludisme chez la femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente.
- Allaitement
 - la doxycycline peut être utilisée, mais pour une durée maximale de 3 semaines. Les données avec la méfloquine sont limitées. Il n'y a pas de données avec l'atovaquone + le proguanil (d'après certaines sources à n'utiliser que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus).
 - L'utilisation par la mère d'une prophylaxie antipaludique médicamenteuse ne protège pas l'enfant allaité.

11.3.2.1.1. Association atovaquone + proguanil

Positionnement

- Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.
- L'association atovaquone + proguanil peut être utilisée partout en chimioprophylaxie, même dans les régions qui connaissent une résistance à la chloroquine ou à la méfloquine.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Rash, perte de cheveux et ulcérations buccales: rare.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.3.2.1.
- **Grossesse:** les données limitées n'indiquent pas de risque accru d'anomalies chez l'enfant. Dans les situations à haut risque de paludisme, l'association atovaquone + proguanil a actuellement un rapport bénéfice/risque favorable.
- **Allaitement:** il n'y a pas de données sur l'association atovaquone + proguanil; selon certaines sources, l'association ne peut être utilisée que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus.

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 ou une boisson lactée pour obtenir une bonne absorption.

11.3.2.1.2. 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. Une résistance importante est observée dans certaines régions, notamment en Asie du Sud-est [voir *Wanda for doctors (Malaria)*].

Contre-indications

- Epilepsie, troubles psychiques ou antécédents de dépression, de troubles anxieux ou de psychose.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

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.
- Méfloquine: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la méfloquine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- La méfloquine 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

- Prudence en cas d'arythmies.
- Depuis 2014, une "carte de surveillance du patient" doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Cette *carte de surveillance* contient également les coordonnées du médecin traitant, utiles en cas d'effets indésirables.

11.3.2.1.3. Doxycycline

Positionnement

- Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.
- La doxycycline a également pour indication la chimioprophylaxie dans le RCP. Certaines sources internationales accordent elles aussi une place à la doxycycline dans la chimioprophylaxie. Pour les longs voyages, la doxycycline est moins chère que les alternatives (atovaquone/proguanil et méfloquine), mais il faut tenir compte du risque de phototoxicité. Les spécialités de doxycycline 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 11.3.2.1.
- **Grossesse: la doxycycline est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse**



(voir 11.1.3.); l'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.

- **Allaitement:** la doxycycline peut être utilisée, mais pour une durée maximale de 3 semaines.

Posologie

- Voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

11.3.2.2. Traitement du paludisme

Positionnement

- Voir 11.3.2.. Pour tout traitement antipaludique, l'avis d'un service spécialisé est nécessaire, par exemple l'Institut de Médecine Tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- Pour le traitement du paludisme, les associations artéméther + luméfantrine ou atovaquone + proguanil (voir 11.3.2.1.1.) ou la quinine (jamais en monothérapie) peuvent être utilisées. La méfloquine, en raison de ses effets indésirables fréquents et de la résistance croissante de *Plasmodium falciparum*, n'est utilisée dans le traitement du paludisme qu'en l'absence d'autres options.
- L'association fixe artéméther + luméfantrine est un traitement bien documenté dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et autres espèces de *Plasmodium*. Cette association n'est pas adaptée à la prévention du paludisme. L'association atovaquone + proguanil est une bonne alternative si le médicament susmentionné n'est pas disponible ou est contre-indiqué.
- Le traitement du paludisme sévère est une urgence et nécessite un traitement en milieu hospitalier.

Contre-indications

- Voir 11.3.2.1.
- Artéméther + luméfantrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Voir 11.3.2.1.
- Dérivés de l'artémisinine: troubles digestifs et neurologiques.
- **L'association artéméther + luméfantrine: 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.
- **Grossesse:** le traitement du paludisme chez une femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente et l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- **Allaitement:** il est nécessaire de demander l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.

Interactions

- Les associations artéméther + luméfantrine 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.).
- L'artéméther et la luméfantrine sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

11.3.3. Dérivés du nitro-imidazole

Ce chapitre concerne le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole. Le tinidazole n'est plus disponible depuis septembre 2021.



Pour le métronidazole par voie vaginale, voir 6.1.2.

Pour le métronidazole à usage dermatologique, voir 15.7.

Pour l'association fixe métronidazole + bismuth + tétracycline pour l'éradication de l'H. pylori, voir 3.1.3.

Positionnement

- Le métronidazole et l'ornidazole sont surtout utilisés comme antiprotozoaires contre *Giardia intestinalis* (*lamblia*) et contre *Trichomonas vaginalis* (contre lequel le partenaire doit aussi être traité).
- Le métronidazole est actif contre *Gardnerella vaginalis* dans la vaginose bactérienne (voir 6.1.2.).
- Le métronidazole et l'ornidazole 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 et l'ornidazole sont aussi actifs contre les germes anaérobies stricts (y compris *Bacteroides fragilis*).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie du métronidazole)
 - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
 - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: métronidazole, toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
 - Vulvo-vaginite aiguë: vaginose bactérienne: le métronidazole *per os* constitue l'une des options (voir 6.1.2.).
 - Vulvo-vaginite aiguë due à *Trichomonas vaginalis* (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire): métronidazole *per os* ou tinidazole *per os* (plus disponible depuis septembre 2021).
 - Éradication d'*Helicobacter pylori*: le métronidazole fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).
 - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.): métronidazole, en combinaison avec la doxycycline.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
 - Le métronidazole est également utilisé dans le traitement des formes moins graves de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile* [voir *Folia de février 2016*].

Grossesse et allaitement

- Métronidazole: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Ornidazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables

- Nausées, céphalées, vertiges.
- Goût métallique.
- Neuropathie périphérique après un usage prolongé: rare.
- Vertiges rotatoires, troubles de la marche, confusion, idées noires (rare à très rare).

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool. La consommation d'alcool est à éviter, par principe de précaution, pendant le traitement avec du métronidazole et, a minima, le jour suivant l'arrêt du traitement.



- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

11.3.4. Atovaquone et pentamidine

Ce chapitre aborde l'atovaquone et la pentamidine.

Pour l'association fixe atovaquone + proguanil, voir 11.3.2.1.1.

Positionnement

- L'atovaquone et la pentamidine 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 jirovecii* (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 (*off-label*).
- La pentamidine est utilisée dans certaines formes de maladie du sommeil et dans la leishmaniose (*off-label*).

Contre-indications

- Pentamidine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

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.

Grossesse et allaitement

- Atovaquone et pentamidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.).
 - La pentamidine est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

11.3.5. Pyriméthamine

Positionnement

- La pyriméthamine associée à un sulfamidé, est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose symptomatique (RCP), également pendant la grossesse. L'administration d'acide folinique à raison de 15 mg par jour est recommandée pendant le traitement afin de réduire le risque de dépression médullaire; l'acide folinique ne réduit pas ce risque.
- La pyriméthamine n'a plus de place dans la prévention du paludisme.

Grossesse et allaitement

- **Dans le RCP, il est précisé que la pyriméthamine est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse, étant donné que la pyriméthamine s'est révélée tératogène dans les études sur l'animal.** Les



données cliniques sont insuffisantes pour se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Si la pyriméthamine ne peut être évitée pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique (4-5 mg/jour) est recommandée, pour des raisons de sécurité.

Effets indésirables

- Dépression médullaire.

11.4. Antiviraux

11.4.1. Médicaments contre les virus herpétiques

Ce chapitre concerne l'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir, ainsi que la brivudine (plus disponible depuis mai 2024), le foscarnet.

Pour l'aciclovir à usage dermatologique et ophtalmique, voir respectivement 15.1.4. et 16.1.3.

Pour les agents topiques penciclovir et docosanol, voir 15.1.4.

Positionnement

- 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.
- **Varicelle**
 - L'aciclovir et le valaciclovir ne sont utilisés qu'en cas de risque élevé de complications (encéphalite, pneumonie), en particulier chez les personnes immunodéprimées.
- **Herpès zoster (zona)**
 - L'aciclovir et le valaciclovir 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. En cas de zona ophtalmique, un traitement systémique est indispensable.
 - La brivudine est indiquée dans le traitement précoce du zona chez les patients immunocompétents (RCP), sur la base de preuves limitées; sa place en prévention des douleurs postherpétiques n'est pas claire.
 - La vaccination contre le zona peut être envisagée chez les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur. Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), qui deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona (voir 12.1.1.10.).
- **Herpès simplex**
 - Les antiviraux (aciclovir, valaciclovir) sont généralement plus efficaces dans une primo-infection qu'en cas de récurrence. Comme ils n'éradiquent pas le virus, une réactivation ultérieure est possible.
 - **Herpès labial:**
 - Un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir au moment de l'accès aigu n'a qu'un effet limité. Il n'y a pratiquement aucune différence d'effet entre le traitement local (voir 15.1.4.) ou oral.
 - Le traitement préventif chronique a une place très limitée: seul le traitement oral a un effet limité, aucun effet n'a été démontré avec le traitement local. Le traitement préventif chronique se justifie surtout chez les personnes immunodéprimées.



- **Herpès génital**
 - Les indications d'un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir dans l'herpès génital sont une primo-infection et des récurrences gênantes.
 - Le traitement au moment de l'accès aigu réduit la durée et la gravité des symptômes et limite l'excrétion virale, mais son effet est limité, même lorsqu'il est instauré très tôt.
 - En cas d'herpès génital grave et récurrent, on peut opter pour un traitement préventif chronique par voie orale.
 - Le traitement local ne se justifie pas, en raison du manque de preuves d'efficacité.
- **Infections à cytomégalovirus (CMV)**: outre son indication dans les infections sévères à Herpès simplex, le foscarnet a aussi pour indication les infections à CMV, selon le RCP. Compte tenu de sa toxicité, le foscarnet est réservé au traitement des infections sévères à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (11.5.)**
 - Varicelle: un traitement antiviral est rarement indiqué.
 - Herpès zoster (zona): valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*: en particulier chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique.
 - Herpès labial:
 - Traitement: les antiviraux ont une place limitée. Le traitement local (choix: aciclovir, voir 15.1.4.) est préféré au traitement *per os* (choix: valaciclovir).
 - Prévention de récurrences: à n'envisager que chez les patients immunodéprimés ou présentant des récurrences très fréquentes et sévères. Le choix se porte alors sur le valaciclovir *per os*.
 - Herpès génital: choix: valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*.
 - Traitement: à instaurer systématiquement en cas de primo-infection, et à envisager, en fonction de la gravité des symptômes, en cas de récurrences.
 - Prévention des récurrences: en cas de récurrences très fréquentes (au moins 6 par an), un traitement prophylactique à long terme est possible (seul l'aciclovir est remboursé dans ce cas-là, à partir de 6 récurrences par an).
 - Chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés, il est recommandé de se concerter avec un spécialiste.

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: effets indésirables graves, entre autres néphrotoxicité, troubles hématologiques; foscarnet: aussi hypocalcémie aiguë.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Les infections herpétiques, dont les infections à cytomégalovirus (CMV), en période de grossesse, peuvent entraîner des séquelles (graves) chez l'enfant. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement en tenant compte du risque lié à la maladie.
 - Aciclovir: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
 - Foscarnet: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
 - Brivudine: contre-indiquée pendant la grossesse.



- **Allaitement**
 - Brivudine: contre-indiquée en période d'allaitement.
 - Foscarnet: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.

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.
- L'aciclovir est un inhibiteur du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3*).

11.4.2. Médicaments contre des virus respiratoires (influenza et VRS)

L'oséltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase, une glycoprotéine présente à la surface des virus influenza A et B. Il empêche ainsi la libération des particules virales des cellules infectées.

Le baloxavir est un inhibiteur de certaines endonucléases présentes dans les virus influenza A et B. Il empêche ainsi la réplication du virus. Il n'est plus disponible depuis novembre 2023.

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le virus respiratoire syncytial (VRS).

Le remdésivir, utilisé dans la COVID-19, est abordé au point 11.4.7.

Positionnement

- **Oséltamivir et baloxavir**
 - Le baloxavir et l'oséltamivir ont une place très limitée dans la prise en charge de la grippe et ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque (*voir 12.1.1.5*) (*voir BAPCOC 2022: 11.5.2.10*). Pour ces deux médicaments, la surveillance du risque de résistance est importante.
 - Traitement de la grippe. L'oséltamivir et le baloxavir réduisent la durée des symptômes de la grippe d'un jour tout au plus, chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Ce bénéfice doit être mis en balance avec les effets indésirables possibles. Ni l'oséltamivir (*voir Folia d'août 2019*) ni le baloxavir (*voir Infos récentes octobre 2021*) n'ont un effet bénéfique prouvé sur les complications graves de la grippe telles que pneumonie et hospitalisation, ou sur la mortalité.
 - Prévention de la grippe après exposition ("prophylaxie post-exposition", cette indication figure uniquement dans le RCP de l'oséltamivir). D'après le Guide de pratique clinique sur la prévention de l'influenza en médecine générale (2018, *EBPracticeNet*), l'oséltamivir n'a pas de place en prophylaxie post-exposition [*voir aussi Folia d'août 2019*]. Les données sont insuffisantes pour déterminer la place du baloxavir (notamment manque de données chez les personnes à haut risque) [*voir Infos récentes octobre 2021*].
 - Prévention de la grippe en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition", cette indication figure uniquement dans le RCP de l'oséltamivir). D'après le guideline belge sur la prévention de l'influenza en médecine générale, l'oséltamivir n'a pas de place en prophylaxie pré-exposition [*voir aussi Folia d'août 2019*]. Pour être efficace en prophylaxie, l'oséltamivir doit être pris pendant toute la période de l'épidémie, avec le risque d'effets indésirables et le coût que cela comporte. En outre, cet usage prolongé d'oséltamivir peut favoriser le développement de résistance.
- Le **palivizumab** est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez les prématurés et les enfants de moins de 2 ans à haut risque (détresse respiratoire chronique, cardiopathie congénitale grave), pendant les périodes à risque d'infections à VRS (première dose de préférence avant le début de la saison de VRS (RCP), ensuite une fois par mois; maximum 5 doses).

Indications (synthèse du RCP)

- Oséltamivir:



- traitement des infections par les virus influenza A et B (tout âge);
- prévention d'une infection grippale après exposition ("prophylaxie post-exposition", à partir de l'âge de 1 an);
- prévention d'une infection en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition", à partir de l'âge de 1 an).
- Baloxavir:
 - traitement des infections par les virus influenza A et B (uniquement grippe non compliquée et à partir de l'âge de 1 an);
 - prévention d'une infection grippale après exposition ("prophylaxie post-exposition", à partir de l'âge de 1 an).
- Palivizumab: prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus VRS chez les enfants à haut risque âgés de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Nausées, diarrhée, bronchite et céphalées: fréquent.
- Baloxavir: des réactions d'hypersensibilité (urticaire, angioedème, anaphylaxie) ont été rapportées
- Oséltamivir: vomissements, douleurs abdominales, insomnie, vertiges; rarement rash et réactions allergiques; en particulier chez les jeunes, des effets neuropsychiatriques (tels que convulsions, confusion, agitation, hallucination) ont été rapportés.
- Palivizumab: fièvre, réactions au site d'injection, nervosité, rash; rarement: réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- Oséltamivir: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Baloxavir et palivizumab: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Baloxavir: risque de diminution d'absorption en cas d'administration concomitante d'antiacides ou de préparations contenant du zinc, du fer, du calcium ou du magnésium.
- Loséltamivir est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3. Antirétroviraux contre le VIH

Ce chapitre reprend des inhibiteurs de la transcriptase inverse (inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléotidiques et inhibiteurs non nucléosidiques), des inhibiteurs de la protéase virale, des inhibiteurs d'entrée, des inhibiteurs d'intégrase et des inhibiteurs d'attachement.

Positionnement

- **Traitement de l'infection par le VIH**
 - 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.



- Les associations d'antiviraux permettant une seule prise journalière améliorent l'observance du traitement. Il existe des antiviraux qui peuvent être administrés par voie intramusculaire tous les deux mois, en traitement d'entretien [voir *Folia d'octobre 2021*].
- **Prévention de l'infection par le VIH**
 - Chez les personnes à haut risque d'infection par le VIH, la prise préventive d'inhibiteurs du VIH (en particulier Truvada®), à savoir la "prophylaxie pré-exposition (PrEP)", est à envisager, en plus des autres mesures de précaution (utilisation de préservatifs, tests VIH réguliers). La PrEP est remboursée à certaines conditions. (cliquez sur le symbole b ! sur pour afficher les modalités de remboursement).
- **Exposition accidentelle à du sang ou à des fluides corporels contaminés par le virus VIH**
 - 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.
- Un certain nombre d'antirétroviraux sont aussi utilisés dans des infections chroniques qui ne sont pas dues à des rétrovirus (telle l'hépatite B chronique, voir 11.4.4.).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - Le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH diminue fortement le risque d'infection chez le fœtus.
 - Les femmes enceintes séropositives au VIH doivent être traitées par des spécialistes du VIH dans des centres spécialisés.
 - Dolutégravir: certaines données indiquent un risque accru d'anomalies du tube neural; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse est déconseillée.
- Allaitement: en particulier dans les pays occidentaux, l'allaitement est en principe déconseillé aux femmes infectées par le virus VIH, en raison du risque de transmission du VIH, même lorsque la femme est sous traitement. En cas de charge virale indétectable, le risque de transmission est considéré comme faible.

Interactions

- **Des interactions importantes ont été décrites, aussi bien entre les différents antirétroviraux qu'entre les antirétroviraux et d'autres médicaments, notamment les antagonistes de la vitamine K (diminution ou augmentation de l'effet). Il est nécessaire de consulter des sources d'informations détaillées, voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et Tableau 1c. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.**

11.4.3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ce chapitre reprend des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

11.4.3.1.1. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous la forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). La prodrogue ténofovir est utilisée dans l'hépatite B chronique active (voir 11.4.4.) et dans certaines associations fixes contre le HIV (voir 11.4.3.6.): ces prodrogues sont abordées dans le chapitre 11.4.4. Les associations fixes contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil sont mentionnées dans les chapitres 11.4.3.1.4. et 11.4.3.6.

11.4.3.1.2. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne 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.
- La lamivudine est utilisée dans les infections par le VIH, et 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: porteurs de l'allèle HLA B5701.
- Zidovudine: neutropénie, anémie; nouveau-nés présentant une forme sévère d'hyperbilirubinémie ou une augmentation des transaminases (RCP).

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires.
- Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperuricémie).
- Hépatotoxicité, pancréatite.
- Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).
- Rash.
- Abacavir: aussi réactions d'hypersensibilité graves telles que syndrome DRESS (en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5701, voir *Folia de mai 2021*). Le RCP recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant de commencer un traitement (situation au 01/10/22).
- Zidovudine: aussi acidose lactique, lipodystrophie.

Interactions

- Voir www.hiv-druginteractions.org
- L'émtricitabine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne la doravirine, l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine et la rilpivirine.

La rilpivirine est également disponible sous forme injectable à administrer par voie intramusculaire tous les deux mois, après une période d'essai de prise orale quotidienne pendant 1 mois (test de tolérance). Dans ce schéma d'administration tous les 2 mois, la rilpivirine est co-administrée avec le cabotégravir (voir 11.4.3.4.).

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.

Contre-indications

- Éfavirenz, névirapine et les associations qui contiennent ces substances: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rilpivirine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

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.
- Rilpivirine: un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, ne peut être exclu (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2).

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.

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.*
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rilpivirine: 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).
- Rilpivirine: diminution des concentrations plasmatiques en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons (en raison de l'augmentation du pH gastrique).
- La doravirine et la rilpivirine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'éfavirenz est un substrat du CYP2B6, et un inducteur du CYP2B6, CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'étravirine est un substrat et un inhibiteur du CYP2C19, et 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, étravirine et névirapine : une interaction importante résultant de leur effet inducteur du CYP3A4 est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

11.4.3.1.4. Associations de plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Associations contenant de l'éfavirenz ou de la névirapine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.

Interactions

- Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
- Celles des différents constituants.



11.4.3.2. Inhibiteurs de la protéase virale

Ce chapitre concerne l'atazanavir, le darunavir, le fosamprénavir (prodrogue de l'amprénavir), le lopinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir. Le saquinavir n'est plus disponible depuis janvier 2022, le fosamprénavir depuis novembre 2022 et le tipranavir depuis juin 2023.

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.
- Le cobicistat n'exerce pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir et du darunavir.

Contre-indications

- Atazanavir, lopinavir et saquinavir: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Atazanavir, darunavir, saquinavir et tipranavir et les associations contenant ces substances: insuffisance hépatique (sévère) (RCP).

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.
- Fosamprénavir: rash, paresthésies buccales ou périorales.
- Lopinavir: vomissements, diarrhée.
- Ritonavir: paresthésies périorales et périphériques, diarrhée et altération du goût.
- Saquinavir: céphalées, diarrhée.
- Tipranavir: diarrhée, hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.

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 (voir *Tableau Ic. 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; l'atazanavir est en outre un substrat de la P-gp; le ritonavir est en outre un inhibiteur du CYP2D6, un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le saquinavir est en outre un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le tipranavir est en outre un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Certains inhibiteurs de la protéase virale (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) sont des inhibiteurs des transporteurs OATP et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des statines.
- Le ritonavir, par induction de la glucuronocouplage, peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et du contraceptif d'urgence oral au lévonorgestrel [*voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction*].

11.4.3.3. 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.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
- 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.*).

11.4.3.4. Inhibiteurs d'intégrase

Le bictégravir, le cabotégravir, 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. Le bictégravir et l'élvitégravir ne sont disponibles que sous forme d'associations fixes (*voir 11.4.3.6.*).

Le cabotégravir est administré par voie intramusculaire tous les deux mois, après une période d'essai de prise orale quotidienne pendant 1 mois (test de tolérance). Dans ce schéma d'administration, le cabotégravir est co-administré avec la rilpivirine (*voir 11.4.3.1.3.*).



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).
- Cabotégravir: aussi réactions au site d'injection et fièvre.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.
- Dolutégravir: suspicion d'un **risque accru d'anomalies du tube neural**; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Interactions

- Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
- Forte diminution de l'absorption par les antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium. L'absorption de certains antiviraux de ce groupe peut également être fortement réduite par des préparations à base de calcium et de fer. Si la combinaison est inévitable, prendre l'antiviral 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides, de calcium ou de fer. Voir le RCP pour plus de détails.
- 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 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le raltégravir est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

11.4.3.5. Inhibiteurs de l'attachement

Ce chapitre concerne le fostemsavir, une prodrogue du temsavir.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Le fostemsavir, en association avec d'autres antirétroviraux, peut être une option chez les patients avec une infection au VIH-1 résistante aux autres traitements.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée: fréquent.
- **Un 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.).

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.



Interactions

- Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
- 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 fostemsavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

11.4.3.6. Associations de plusieurs classes d'antirétroviraux

L'élvitégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs d'intégrase. Le cobicistat n'a pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance du traitement.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.4.3.

Interactions

- Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
- Celles des différents constituants.
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- 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'élvitégravir est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le bictégravir est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

11.4.4. Médicaments de l'hépatite B chronique

Positionnement

- Les interférons α -2a et α -2b et le peginterféron α -2a (voir 12.3.2.3.1.) sont utilisés entre autres dans le traitement de l'hépatite B chronique active (RCP). Seul le peginterféron α -2a est encore disponible sur le marché belge.
- L'entécavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisé exclusivement dans l'hépatite B chronique active (RCP).
- 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 11.4.3.1.2.).
- Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Une autre prodrogue, le ténofovir alafénamide, est uniquement utilisée dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron) (RCP).



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).
- Ténofovir: aussi 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 exposerait moins à une néphrotoxicité et à une diminution de la densité osseuse que le ténofovir disoproxil.

Grossesse et allaitement

- Lamivudine et ténofovir: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Adéfovir et entécavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir aussi www.hep-druginteractions.org
- 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.

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 et Folia d'avril 2023.*
- Le traitement dépend fortement du génotype du virus de l'hépatite C (VHC).
- Les peginterférons sous-cutanés α -2a et α -2b (voir 12.3.2.3.1.) peuvent faire partie du traitement antiviral (RCP). Seul le peginterféron α -2a est encore disponible sur le marché belge.
- Des antiviraux oraux à action directe tels que l'elbasvir, le glécaprévir, le grazoprévir, le lédirasvir, le pibrentasvir, le sofosbuvir, le téléprévir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du VHC.
 - 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 innocuité à long terme, ainsi que leur coût très élevé restent des obstacles importants (voir *Folia d'avril 2023*).

Contre-indications

- Ribavirine: **grossesse**, cardiopathie sévère, hémoglobinopathies.
- Elbasvir + grazoprévir: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)", cette association est considérée comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.



- Glécaprèvir + pibrentasvir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux.
- Arythmie (rare).
- Réactivation possible de l'hépatite B chronique chez les patients atteints d'hépatite B chronique et + infectés 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.
- 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.**
- Sofosbuvir, elbasvir, grazoprèvir, glécaprèvir, pibrentasvir, lédipasvir, velpatasvir et voxilaprèvir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir aussi www.hep-druginteractions.org. En raison des nombreuses interactions possibles, il est souhaitable de réduire autant que possible la co-médication pendant la période du traitement antiviral.
- Influence imprévisible sur l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Risque d'hypoglycémie sous traitement antidiabétique, en particulier au cours des 3 premiers mois du traitement antiviral.
- 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.
- 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 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).

Précautions particulières

- Surveiller la glycémie en cas de diabète, en particulier pendant les 3 premiers mois du traitement antiviral (altération de la tolérance au glucose et hypoglycémie possibles).

11.4.6. Médicaments contre le cytomégalovirus CMV

Ce chapitre concerne le ganciclovir, le létermovir, le maribavir et valganciclovir.

Positionnement

- Le ganciclovir et le valganciclovir sont uniquement indiqués, compte tenu de leur toxicité, dans le traitement des infections graves à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV) chez les patients



immunodéprimés (RCP). Concernant l'utilisation *off-label* du ganciclovir ou du valganciclovir dans la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV), voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*.

- Le létermovir a pour indication, dans le RCP, la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Maribavir: aussi chez les patients receveurs d'une greffe d'organe solide (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Fièvre.
- Éruptions cutanées.
- Létermovir: effets indésirables cardiaques (tachycardie, fibrillation auriculaire).
- Ganciclovir et valganciclovir: effets indésirables graves, notamment néphrotoxicité, troubles hématologiques.
- Ganciclovir et valganciclovir: suspicion d'inhibition de la spermatogenèse.
- Maribavir: aussi altération du goût.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - L'usage du ganciclovir ou du valganciclovir pour la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV) ne figure pas parmi les indications du RCP. Il n'existe pratiquement pas de données concernant leur efficacité dans cette indication, ou concernant leur profil d'innocuité pendant la grossesse. Une tératogénicité et une embryotoxicité ont été constatées dans les études chez l'animal.
 - Létermovir et maribavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- **Allaitement:** ganciclovir et valganciclovir: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.

Interactions

- Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes.
- Le létermovir est notamment un substrat et un inducteur de la P-gp, du CYP2C9 et du 2C19, avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K, et un inhibiteur de plusieurs CYP, dont le CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le maribavir est substrat du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le maribavir peut être antagoniste de l'action antivirale du ganciclovir et du valganciclovir. Le RCP contre-indique l'utilisation concomitante du maribavir avec ces agents.

11.4.7. Médicaments contre la COVID-19

Le nirmatrelvir est un inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2 et bloque la réplication virale. Le ritonavir (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2) y est associé, à faible dose, pour ralentir le métabolisme du nirmatrelvir.

Le remdésivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase et bloque la réplication virale.

Le tixagévimab + cilgavimab sont des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. Cette association n'est plus disponible depuis novembre 2023.

Positionnement

- Balises belges pour le traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère en **contexte ambulatoire et en milieu hospitalier**: *interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE,*



version novembre 2023).

- **Nirmatrelvir + ritonavir**

- Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations et des décès par rapport au placebo [voir Informations récentes de mai 2022 dans *Folia juni 2022*]. Une méta-analyse du KCE basée sur des données plus récentes (incluant des études publiées après octobre 2022) montre un effet protecteur moins important contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19. Ceci s'explique par le taux élevé de couverture vaccinale, la présence de souches moins virulentes et l'immunité obtenue par des infections antérieures (voir *Folia de novembre 2023*). Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire de la COVID-19 émettent une recommandation forte (*strong recommendation for*) en faveur de l'utilisation du nirmatrelvir + ritonavir chez les patients sévèrement immunodéprimés, et une recommandation conditionnelle (*conditional recommendation for*) chez les patients à risque modéré, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes et après évaluation du risque d'interactions [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)*].
- Le nirmatrelvir + ritonavir n'a pas été étudié chez les patients hospitalisés.

- **Remdésivir**

- Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations par rapport au placebo. Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 émettent une « recommandation conditionnelle » (*conditional recommendation for*) pour l'utilisation du remdésivir en contexte hospitalier chez les patients sévèrement immunodéprimés, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes, lorsque le nirmatrelvir + ritonavir est contre-indiqué [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)*]. La voie intraveineuse nécessite l'administration en milieu hospitalier.
- Chez les patients hospitalisés avec une COVID-19 sévère, on manque de preuves concernant l'effet bénéfique du remdésivir sur des critères d'évaluation cliniquement importants, tels que la mortalité ou la nécessité de ventilation mécanique [voir *Folia de janvier 2021* et *Informations récentes février 2021* dans *Folia de mars 2021*]. Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 en milieu hospitalier n'accordent pas de place au remdésivir pour les patients avec une forme sévère de COVID-19 et accordent une place très limitée pour les patients avec une forme légère ou modérément sévère de COVID-19 à risque d'évolution très sévère [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)*].

- **Tixagévimab + cilgavimab (prophylaxie pré-exposition)**

- Dans les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire de la COVID-19, le tixagévimab + cilgavimab n'est plus recommandé en raison de la perte d'efficacité sur les variants circulant actuellement [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)*].

Indications (synthèse du RCP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
- Remdésivir:
 - Traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
 - Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non-invasive au début du traitement.
- Tixagévimab + cilgavimab:
 - Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.



- Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg), qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.

Effets indésirables

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, céphalées.
- Remdésivir: les plus fréquents: élévation des transaminases, céphalées, nausées, éruption cutanée. Une bradycardie sévère a été rapportée.
- Tixagévimab + cilgavimab: fréquent: réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée p.ex.) et réactions au site d'injection. Des réactions anaphylactiques ont été décrites.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer au sujet de la sécurité d'emploi du remdésivir, du nirmatrelvir + ritonavir et du tixagévimab + cilgavimab au cours de la grossesse et de la période d'allaitement (information absente ou insuffisante).

Interactions

- Voir aussi www.covid19-druginteractions.org
- Nirmatrelvir + ritonavir: il existe un **risque important d'interactions** avec de nombreux médicaments. Une attention particulière est accordée aux médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, tels que les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus. Le RCP recommande une surveillance étroite lorsque le Paxlovid® doit être pris en même temps que l'un de ces médicaments.
 - Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
 - Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant des CYP2D6, CYP3A4 et de la P-gp, et un inducteur des CYP2B6 et CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Remdésivir:
 - L'efficacité du remdésivir pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.
 - Le remdésivir est un substrat des CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Nirmatrelvir + ritonavir: réduire la dose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée; ne pas instaurer en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Remdésivir:
 - Les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant et pendant la durée du traitement. Le remdésivir ne doit pas être administré si le taux d'ALAT est \geq 5 fois la limite supérieure de la normale.
 - Le remdésivir ne doit pas être instauré en cas d'insuffisance rénale sévère.

11.5. BAPCOC - Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire - 2022

11.5.1. Introduction: une utilisation rationnelle des antibiotiques

L'édition 2021 (mise à jour du guide 2019) du « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire » fait le point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant l'utilité et l'efficacité des médicaments anti-infectieux dans le traitement des infections courantes en pratique ambulatoire. Le guide présente des recommandations pour le traitement de ces infections, basées sur la littérature scientifique et validées par des experts locaux pour une utilisation en Belgique. Le guide se penche principalement sur les



infections bactériennes et leurs traitements, toutefois, une attention particulière a également été accordée aux infections virales, aux infections dues aux levures et aux champignons et par conséquent aux antiviraux et aux antimycotiques pertinents pour la pratique ambulatoire. De façon délibérée, l'importance et la place de la vaccination ne sont pas traitées dans ce « guide antibiotique ». Concernant d'éventuels traitements autres que anti-infectieux, nous référons à des recommandations élargies de bonne pratique médicale.

Pour la méthodologie de la mise à jour du guide BAPCOC, voir 11.5.10.

11.5.1.1. Indications et risques du traitement antibiotique

Le corps humain possède d'excellentes défenses naturelles contre les infections. La plupart des infections courantes dans la pratique ambulatoire guérissent spontanément et les antibiotiques n'ont que très peu, voire aucune influence sur l'évolution de la maladie. Les antibiotiques ne sont nécessaires que pour le traitement des infections causées par des bactéries virulentes, lorsque le système immunitaire du patient est gravement affecté (immunosuppression) ou lorsqu'une infection évolue très sévèrement (par ex. septicémie). La relation entre le bénéfice potentiel de l'antibiothérapie et le risque d'effets secondaires (y compris le développement d'une résistance) doit être envisagée pour chaque patient. Un antibiotique peut également être envisagé en cas de comorbidité ou pour les groupes d'âge vulnérables (très jeunes enfants ou personnes très âgées). Souvent, les données scientifiques nécessaires pour appuyer la stratégie à adopter dans ces groupes de patients particuliers ne sont pas disponibles. C'est alors au médecin de juger qui sont les patients à risque et quand un antibiotique est justifié, sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique.

Pour le sens du terme « **immunodéprimé** », nous renvoyons à l'avis du Conseil supérieur de la Santé intitulé « Vaccination des enfants et des adultes immunodéprimés et atteints de maladies chroniques » (1) : les personnes peuvent être immunodéprimées suite à un trouble immunitaire primaire ou congénital ou à un trouble immunitaire secondaire ou acquis. Ces derniers sont principalement dus à des **troubles immunitaires** ou à des **médicaments immunosuppresseurs**. Les troubles sous-jacents comprennent les **troubles hémato-oncologiques**, le **VIH avec un nombre de CD4 < 500**. En cas de troubles inflammatoires auto-immuns chroniques tels que les maladies rhumatismales et systémiques, les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis, il n'y a pas d'immunosuppression significative. Exception faite du **lupus actif**. *La liste des médicaments immunosuppresseurs est disponible sous ce lien.*

Tout traitement antibiotique peut entraîner le développement de souches résistantes, tant chez les bactéries commensales que pathogènes. Les mécanismes de résistance microbienne peuvent se transmettre entre bactéries. En outre, les bactéries résistantes peuvent aussi se transmettre d'une personne à l'autre. Par exemple, il semble que les personnes qui ont été hospitalisées récemment ou qui ont récemment reçu des antibiotiques et les enfants qui séjournent dans les crèches sont plus susceptibles d'être porteuses de bactéries résistantes (2, 3, 4). Il a aussi été démontré que la prévalence des pneumocoques résistants est plus élevée dans les régions où l'utilisation des antibiotiques est élevée (5).

L'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle pour enrayer l'augmentation de la résistance microbienne. En effet, le traitement des bactéries (multi)résistantes peut s'avérer très difficile et contraindre les patients concernés à recevoir des antibiotiques administrés par voie parentérale, qui ont plus d'effets secondaires et/ou qui sont plus coûteux

11.5.1.2. Utilisation appropriée des antibiotiques

Les antibiotiques sont indispensables dans le traitement des infections graves - telles que la méningite bactérienne, la septicémie, la pyélonéphrite et l'ostéomyélite - mais ils peuvent également s'avérer utiles dans le traitement d'autres infections moins sévères. En tout cas, leur utilisation appropriée est essentielle pour réduire le risque de développement de résistance. Les aspects suivants doivent être considérés avec attention :

- **une dose correcte** (suffisamment élevée);
- **une durée correcte** (la plus courte possible);
- **une fréquence d'administration correcte;**
- **la limitation de cures successives d'antibiotiques chez un même patient** (surtout s'il s'agit de molécules différentes);



- **la réduction au minimum du nombre de traitements antibiotiques au sein d'une communauté ou d'une population plus large** (surtout s'il s'agit de molécules différentes).
- **le respect des conditions d'administration** (par exemple, en lien avec le repas).

Dans le corps humain, une interaction va s'établir entre l'antibiotique et l'agent pathogène, en fonction des paramètres pharmacodynamiques importants suivants : la concentration minimale inhibitrice (CMI), la concentration maximale de l'antibiotique (C), l'intervalle de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique dépasse la CMI (temps au-dessus de la CMI), et l'aire sous la courbe des concentrations dans le temps (aire sous la courbe ou AUC).

L'importance de ces paramètres varie selon la classe d'antibiotiques. L'effet de certains antibiotiques, notamment des aminosides et des quinolones, est fortement lié à leur concentration maximale - plus la concentration maximale est élevée, meilleur sera l'effet obtenu (concentration-dependent killing). Les paramètres pertinents sont C/CMI et AUC/CMI. Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un nombre limité d'administrations afin d'obtenir les concentrations maximales les plus élevées possibles (exemple : moxifloxacine en 1 prise par jour).

Pour les antibiotiques bêta-lactames, l'effet n'est pas seulement lié à leur concentration, mais aussi à la durée de l'exposition - plus la bactérie est exposée longtemps à une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI, meilleur sera l'effet (time-dependent killing). Le paramètre pertinent est le « temps au-dessus de la CMI ». Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un grand nombre d'administrations afin de prolonger au maximum la durée d'exposition (exemple : amoxicilline en 3 à 4 prises par jour).

Dans ce guide, la durée du traitement est également mentionnée pour chaque traitement. Souvent, les conditionnements sont plus grands que nécessaire. Il est important d'expliquer aux patients que dans ces cas, ils ne doivent pas vider la boîte, mais bien suivre la prescription du médecin.

11.5.1.3. Choix de l'antibiotique

Lors du choix d'une classe particulière d'antibiotiques, le foyer de l'infection, le ou les pathogènes incriminés et l'anamnèse médicamenteuse sont importants. Les choix exposés dans ce guide sont basés sur la littérature scientifique. Les critères suivants doivent être utilisés pour choisir entre différentes molécules ayant une efficacité similaire :

- a. spectre d'action (aussi étroit que possible);
- b. effets indésirables;
- c. résistances locales connues;
- d. observance du traitement attendue;
- e. coût.

Sur cette base, l'option se portait généralement sur une molécule en particulier plutôt que sur une classe d'antibiotiques. Par ailleurs, il a été décidé de réserver certaines molécules aux traitements de deuxième ligne.

11.5.1.4. Allergie à la pénicilline

L'allergie à la pénicilline peut s'exprimer de différentes façons. Les réactions immédiates IgE médiées (type I) peuvent donner lieu à un choc anaphylactique. Cette réaction anaphylactique peut se manifester sous différentes formes : érythème, prurit, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé, hyperpéristaltisme, hypotension ou arythmie cardiaque. Les réactions mortelles sont extrêmement rares : entre 1972 et 2007, une personne est décédée d'une réaction anaphylactique après avoir pris de l'amoxicilline par voie orale au Royaume-Uni alors qu'environ 100 millions de personnes y ont été exposées. (6).

Les réactions de type retardé non IgE médiées (type II, III ou IV) comprennent la maladie sérique, l'anémie hémolytique, la thrombopénie et les réactions idiopathiques (éruption maculopapuleuse ou morbilliforme).

Dans le cas d'une allergie de type I, une allergie croisée entre la pénicilline et d'autres antibiotiques bêta-lactames est possible et toute administration d'antibiotiques bêta-lactames (sauf l'aztréonam) présente donc un risque. Si la pénicilline est le premier choix de traitement, nous proposons toujours une alternative pour les patients qui ont des allergies de type I à la pénicilline. Étant donné que 2 % (6) de cas d'allergie croisée sont rapportés avec les céphalosporines, dans ce cas, aucune céphalosporine (surtout de première ou deuxième génération) ne sera recommandée. Pour les allergies non IgE médiées, les céphalosporines constituent une bonne



alternative.

11.5.1.5. Un germe important, le pneumocoque

Les infections respiratoires sont la principale cause d'utilisation d'antibiotiques dans la pratique ambulatoire. La majorité de ces infections sont d'origine virale. De plus, dans les infections respiratoires virales et bactériennes, l'évolution spontanée est généralement favorable.

Le pneumocoque est la cause bactérienne la plus importante des infections respiratoires en dehors de l'hôpital. Bien que la majorité de ces infections évoluent favorablement, le pneumocoque peut parfois donner lieu à des infections invasives (septicémie, méningite, pneumonie). Si une infection respiratoire est traitée avec des antibiotiques, le traitement sera principalement dirigé contre le pneumocoque.

La plupart des pneumocoques sont encore très sensibles à la pénicilline. En 2017, le pourcentage de pneumocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline (CMI > 0,06 mg/l) provenant d'isolats d'infections invasives était de 11,1%. (7)

En cas de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (CMI 0,06-1 mg/l), il suffit d'augmenter la dose de l'antibiotique bêta-lactame.

La résistance complète à la pénicilline (CMI > 1 mg/l) est très rare. Dans ce cas, la pénicilline ne sera plus efficace même à fortes doses. La résistance à la pénicilline des pneumocoques est due à la modification de la cible de l'antibiotique, à savoir les transpeptidases ou protéines de liaison à la pénicilline, et non à la production de bêta-lactamase. Il est donc inutile d'ajouter de l'acide clavulanique pour surmonter cette résistance. Avec une résistance totale à la pénicilline, certaines quinolones, comme la moxifloxacine et (dans une moindre mesure) la lévofloxacine, conservent une bonne activité pour le moment. Il est cependant de la plus haute importance d'utiliser le moins possible ces antibiotiques, afin de prévenir le développement d'une résistance (non seulement au niveau des pneumocoques, mais aussi et surtout au niveau des Enterobacteriaceae de la flore intestinale). De plus, les avertissements concernant les effets secondaires potentiellement graves des quinolones augmentent. Compte tenu des taux de résistance élevés des macrolides (16,2% en 2017) et des tétracyclines (14,3% en 2017), ces classes ne sont pas non plus des alternatives (7).

Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'infection respiratoire, une dose suffisamment élevée d'amoxicilline sera préférée, car elle est efficace dans > 99% des infections à pneumocoques. En cas d'allergie à la pénicilline de type I, les quinolones susmentionnées (de préférence la moxifloxacine) seront proposées comme alternative.

11.5.1.6. La résistance microbienne dans une population spécifique : l'exemple des infections des voies urinaires

En cas d'infection urinaire chez une jeune femme non enceinte, le médecin généraliste limitera souvent le diagnostic à la détection des nitrites et des globules blancs dans l'urine par tigelette. Une culture d'urine est habituellement réservée aux infections compliquées ou aux infections qui connaissent une évolution défavorable malgré le traitement. Les bactéries cultivées en laboratoire ne sont donc pas représentatives de la situation réelle de la pratique ambulatoire, mais plutôt d'un "pire scénario". Ceci s'applique également à d'autres infections. Il en résulte un écart entre le schéma réel de résistance dans la pratique ambulatoire et les chiffres obtenus sur la base des données de laboratoire. Ceci a été confirmé par des études dans lesquelles des cultures systématiques ont été réalisées pour toutes les infections urinaires et où il a été démontré que la résistance est moindre que sur des échantillons sélectionnés. (7)

11.5.1.7. Réglementation et évolution

a. Depuis avril 2017, les antibiotiques ne sont plus remboursés dans la catégorie B (spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique) mais dans la catégorie C (médicaments destinés au traitement symptomatique). Cela a conduit à une augmentation de la quote-part des patients dans le prix des antibiotiques.

b. Les quinolones ont été incluses dans le chapitre IV pour remboursement. Cela signifie que le remboursement est assorti de conditions spécifiques. Les quinolones ne sont remboursées que dans les cas suivants :

- pyélonéphrite aiguë, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;



- prostatite aiguë;
- prostatite chronique, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;
- urétrite aiguë, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;
- orchi-épididymite;
- pelvic Inflammatory Diseases;
- diverticulite aiguë, non compliquée;
- pour les patients ayant une comorbidité sévère ou sous traitement avec un immunosuppresseur ou présentant une malignité ou atteints d'une infection VIH;
- dans une situation exceptionnelle et urgente qui nécessite l'initiation d'un traitement par quinolone.

Pour les conditions complètes de remboursement, voir : <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10165>

11.5.1.8. Références

1. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde%20en%20chronisch%20zieke%20kinderen%20en%20volwassenen.pdf>
2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369(9560):482-90
3. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340(7756)
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87
5. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 15: 188-199.
7. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2017. Nationaal Referentiecentrum voor de surveillance van Streptococcus pneumoniae. Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg. Leuven. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf
8. Heytens S, Boelens J, Claeys G, De Sutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:105–113

11.5.2. Infections respiratoires

11.5.2.1. Mal de gorge aigu

Une infection de la gorge est causée tant par des virus que par des bactéries. En général, la maladie évolue favorablement de façon naturelle avec une guérison spontanée dans les sept à dix jours. Pour la plupart des patients, il suffira de donner des conseils adéquats ainsi qu'un antidouleur adapté.

11.5.2.1.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués chez les patients souffrant d'un mal de gorge aigu (GRADE 1A). Sur la base des symptômes et des signes cliniques, il est impossible de faire la distinction entre une origine bactérienne et une origine virale. Même si l'origine est bactérienne, une antibiothérapie n'est généralement pas nécessaire.

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*):

Attention : Un mal de gorge associé à un stridor grave et/ou à une insuffisance respiratoire et/ou à de graves problèmes de déglutition est une indication absolue pour le relais vers la deuxième ligne.



11.5.2.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.1.2.1. Premier choix

11.5.2.1.2.2. Alternatives

11.5.2.1.3. Références

- Angine aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2018. Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 769
- WOREL - Odeurs Philippe, M. J., De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul. Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu (mise à jour 2017)
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Extrait de https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening). NHG 2015.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;369(9560):482-90.

11.5.2.2. Otite moyenne aiguë

Une otite moyenne aiguë est causée tant par des virus que par des bactéries. L'infection dure environ une semaine et la plupart des enfants vont mieux après 3 jours sans antibiotiques. Les antibiotiques ne semblent pas contribuer à réduire les complications graves (rares).

11.5.2.2.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont donc généralement pas indiqués en cas d'infection aiguë de l'oreille moyenne (GRADE 1A)

Les antibiotiques oraux peuvent raccourcir la durée de la douleur et de la fièvre dans les cas suivants (GRADE 2A):

Les antibiotiques locaux peuvent raccourcir la durée de l'écoulement de l'oreille en cas d'écoulement de l'oreille avec des aérateurs transtympaniques.

Les antibiotiques oraux sont indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*):

Attention : En raison du peu d'études sur l'adulte, les recommandations disponibles pour les enfants sont extrapolées aux adultes.

Un écoulement par les aérateurs transtympaniques s'arrête généralement sans traitement. Par rapport à une politique attentiste ou à l'utilisation d'antibiotiques oraux, les antibiotiques locaux peuvent raccourcir la durée de l'écoulement (GRADE 2B). Le traitement par gouttes antibiotiques auriculaires est poursuivi jusqu'à ce que le patient se réveille l'oreille sèche et propre le matin.

11.5.2.2.2. Traitement antimicrobien oral

11.5.2.2.3. Traitement antimicrobien local

11.5.2.2.4. Références

- Otite moyenne aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation mars 2019. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 451
- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91]. Published date: March 2018
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017 Sep 1;34(5):511-519. doi: 10.1093/fampra/cmz037.
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS.



Mis en ligne: le 18 nov. 2016

- Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne le 18 nov. 2016
- Venekamp RP, Javed F, van Dongen TMA, Waddell A, Schilder AGM. Interventions for children with ear discharge occurring at least two weeks following grommet (ventilation tube) insertion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD011684. DOI: 10.1002/14651858.CD011684.pub2
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury. Extrait de https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? *BMJ*. 2016 Feb 4;352:i308. doi: 10.1136/bmj.i308. Review.
- Norme NHG Otite moyenne chez les enfants (Troisième révision) Damoiseaux RAMJ, Venekamp RP, Eekhof JAH, Bennebroek Gravenhorst FM, Schoch AG, Burgers JS, Bouma M, Wittenberg J.. *Huisarts Wet* 2014;57(12):648.
- Alrwisan A, Antonelli PJ, Winterstein AG. Quinolone ear drops after tympanostomy tubes and the risk of eardrum perforation: a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 64 : 1052-1058.

11.5.2.3. Rhinosinusite aiguë

Une rhinosinusite aiguë est causée tant par des virus que par des bactéries. En général, la maladie évolue favorablement de façon naturelle avec une réduction spontanée des symptômes après quelques jours à une semaine. Pour la plupart des patients, il suffira de donner des conseils adéquats ainsi qu'un traitement symptomatique.

11.5.2.3.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués chez les patients présentant une rhinosinusite aiguë (GRADE 1A) Sur la base des symptômes et des signes cliniques, il est impossible de faire la distinction entre une origine bactérienne et une origine virale. Même si l'origine est bactérienne, une antibiothérapie n'est généralement pas nécessaire. Les antibiotiques ne semblent pas contribuer à réduire les complications (rares).

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*)

- Adultes gravement malades (rhinorrhée purulente avec fièvre, douleur, limitations fonctionnelles dans les activités quotidiennes) ou fièvre persistant plus de 5 jours, ou retour de la fièvre après une amélioration initiale
- Enfants gravement malades (fièvre élevée, dégradation de l'état général) ou symptômes persistant plus de 10 à 15 jours sans amélioration
- Patients à risque. Le médecin généraliste juge sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique quels sont ces patients à risque ; notamment : patients immunodéprimés, patients oncologiques, les enfants souffrant d'hydrocéphalie, etc.).

11.5.2.3.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.3.3. Références

- Sinusite aiguë infectieuse - Premiers Choix Prescrire, actualisation février 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (426) : 282 Précisions
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016. https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Venekamp RP, D. S. A., Sachs A, Bons SCS, Wiersma Tj, De Jongh E. (2014). NHG Norme NHG Rhinosinusite aiguë (Troisième révision).
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Young, J., & De Sutter, A. I. (2012). Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd006089.



doi:10.1002/14651858.CD006089.pub4

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2012; 50: suppl 23. <http://www.ep3os.org/EPOS2012.pdf>

11.5.2.4. Épiglottite aiguë

En cas d'épiglottite aiguë (GRADE 1C*), un traitement n'est instauré en ambulatoire.

L'épiglottite est une urgence et exige **une hospitalisation immédiate** pour permettre une intubation ou une trachéotomie en cas d'évolution vers une obstruction des voies respiratoires menaçant le pronostic vital. À l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.

À l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.

Depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib, l'incidence de l'épiglottite a diminué et l'épiglottite est relativement plus souvent diagnostiquée chez des adultes.

11.5.2.4.1. Références

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016.
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaïj BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

La laryngite striduleuse est une affection virale dont l'évolution clinique est favorable dans les 24 heures.

Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de laryngite striduleuse (GRADE 1C*).

11.5.2.5.1. Références

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

11.5.2.6. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant

La bronchite aiguë est presque toujours d'origine virale. Peu importe qu'il s'agisse d'une infection d'origine bactérienne ou virale, cette infection des voies respiratoires a généralement une évolution favorable en une à trois semaines. Cependant, les symptômes de toux peuvent persister plus longtemps (jusqu'à plus de quatre semaines).

11.5.2.6.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont pas indiqués dans le traitement de la bronchite aiguë chez un enfant en bonne santé. (GRADE 1B)

Les antibiotiques sont indiqués en cas de forte suspicion de pneumonie bactérienne sur la base de symptômes cliniques (toux avec dyspnée, tachypnée, respiration sifflante ; souvent associée à de la fièvre ; parfois accompagnée de douleurs thoraciques et abdominales, de vomissements et de maux de tête). (GRADE 1C*)

Une hospitalisation est nécessaire dans les cas suivants: (GRADE 1C*)

*Critères de l'OMS : >60 respirations/minute chez le nourrisson <2 mois ; >50 respirations/minute chez le nourrisson entre 2 et 11 mois ; >40 respirations/minute chez les enfants >11 mois



11.5.2.6.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.6.3. Références

- Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié Rev Prescrire 2018 ; 38 (417) : 518-523
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016. https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

11.5.2.7. Bronchiolite

La bronchiolite est généralement causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). La maladie touche principalement les jeunes enfants (<1 an) et les personnes âgées. La guérison est généralement spontanée dans les 3 à 7 jours.

La bronchiolite ne constitue pas une indication d'antibiothérapie (GRADE 1A)

11.5.2.7.1. Références

- Bronchiolite chez un nourrisson - Premiers Choix Prescrire, actualisation mai 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (430) : 604
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Extrait de https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

11.5.2.8. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'adulte

La bronchite aiguë est presque toujours d'origine virale. Même en cas d'infection bactérienne, la maladie évolue favorablement de façon spontanée en une à trois semaines. Cependant, les symptômes de toux peuvent persister plus longtemps (jusqu'à plus de quatre semaines).

11.5.2.8.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués en cas de bronchite aiguë (GRADE 1A).

Des antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients à haut risque (tableau clinique inquiétant, patients oncologiques, patients immunodéprimés, patients âgés polypathologiques). (GRADE 2C).

Les antibiotiques sont par contre indiqués en cas de suspicion de pneumonie bactérienne fondée sur des symptômes cliniques, examen de laboratoire (CRP > 20) ou signes radiologiques (GRADE 1C*).

Une hospitalisation est nécessaire dans les cas suivants (GRADE 1C*)

L'hospitalisation est envisagée dans les cas suivants (GRADE 1C*)

11.5.2.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.8.3. Références

- Pneumonie communautaire chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation septembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (423) : 68
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane*



database of systematic reviews, 6, Cd000245. doi:10.1002/14651858.CD000245.pub4

- Laopaiboon, M., Panpanich, R., & Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*(10), Cd002109. doi:10.1002/14651858.CD002109.pub4
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Maggie McNally, James Curtain, Kirsty K O'Brien, Borislav D Dimitrov and Tom Fahey. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2010; 60 (579): e423-e433. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X532422>

11.5.2.9. Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une exacerbation de la BPCO peut être aussi bien virale que bactérienne. En cas d'exacerbation non compliquée, 70% des patients guérissent sans antibiotique en quatre semaines.

11.5.2.9.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont donc pas indiqués en cas d'exacerbation de BPCO (GRADE 1A)

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants

Une hospitalisation est nécessaire d'urgence en présence d'au moins un symptôme d'alerte:

Une hospitalisation est nécessaire en cas d'exacerbation sévère de la BPCO (présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : dyspnée au repos ; recrutement des muscles respiratoires accessoires ; fréquence respiratoire > 30/min ; fréquence cardiaque > 120/min ; saturation en oxygène ≤ 90%) lorsque:

11.5.2.9.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.9.3. Références

- Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):111-120. doi:10.1056/NEJMoa1803185.
- Exacerbation d'une BPCO légère à modérée. Antibiothérapie rarement justifié *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 756-759 En quelques mots
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
- NHG-Standaard COPD (Derde herziening) Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. *Huisarts Wet* 2015;58(4):198-211.
- Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.

11.5.2.10. Influenza (grippe saisonnière)

Les antiviraux (oseltamivir) ne sont pas indiqués pour le traitement ou la prophylaxie de la grippe tant donné le rapport coûts-bénéfices négatif (GRADE 1A).



La prévention de la grippe par la vaccination des groupes à risque reste d'une importance capitale.

Vous pouvez également consulter la liste des personnes à risque pour lesquelles la vaccination contre la grippe est recommandée dans la recommandation Vaccination contre la grippe saisonnière du Conseil supérieur de la Santé https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_9531_vaccination_grippe_2019-2020_1.pdf

11.5.2.10.1. Références

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep' winterseizoen 2018-2019. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9488_avis_grippe_update201810.pdf
- WOREL. Mokrane S., Delvaux, N. & Schetgen, M. (2018). Prévention de l'influenza en médecine générale. Mise à jour.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Michiels B. Efficacité de l'oséltamivir en cas d'influenza chez l'adulte. *Minerva* bref 15/10/2013.

11.5.2.11. Rhinite

Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de rhinite (GRADE 1A).

Il n'existe actuellement aucun antiviral capable de prévenir les refroidissements et/ou ses complications ou de permettre une reprise plus rapide des activités quotidiennes. **Par conséquent, il n'y a aucune indication d'utilisation d'antiviraux (GRADE 1C*).**

11.5.2.11.1. Références

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*, 164(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840

11.5.2.12. Coqueluche (Bordetella pertussis)

11.5.2.12.1. Positionnement des antibiotiques

La coqueluche peut être grave, voire mortelle, chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an. (GRADE 1A). La prévention par le biais d'une vaccination adéquate et d'une vaccination de l'entourage (cocoon) est donc cruciale (GRADE 1C*) pour les nourrissons à partir de 2 mois et pour les femmes enceintes entre la 24 et la 32 semaine de grossesse (que la femme soit ou non en ordre de vaccination ou de rappel).

Attention : Les nourrissons atteints de coqueluche doivent être hospitalisés (GRADE 1C).*

En cas d'épidémie avérée de coqueluche (dans les crèches, par exemple), les antibiotiques peuvent **prévenir la propagation de l'infection coquelucheuse** (GRADE 1A) en traitant les patients dont le diagnostic de coqueluche est confirmé et dont les symptômes sont présents depuis moins de 3 à 4 semaines.

11.5.2.12.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.12.3. Références

- Michiels B. Kinkhoestvaccin tijdens de zwangerschap. *Minerva* bondig 17/12/2018.
- Conseil Supérieur de la Santé. (2014). Vaccination contre la coqueluche. Extrait de https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccination%20anticoquelucheuse%20%28avril%202014%29%20%28CSS%209110%29.pdf



- NHG- Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). Norme NHG Toux aiguë (Première révision).
- Altunajji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd004404. doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3

11.5.3. Infections peau et tissus mous

11.5.3.1. Acné

11.5.3.1.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement avec des agents non antibiotiques est le traitement de base de tout type d'acné et doit également être associé si un traitement antibiotique est instauré, afin de prévenir le développement de la résistance et d'augmenter l'effet du traitement (GRADE 1A).

L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques (GRADE 1A).

En cas d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, des antibiotiques locaux peuvent être ajoutés (GRADE 1A).

En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, un traitement avec des antibiotiques oraux (GRADE 1A) peut être instauré immédiatement. Ces antibiotiques doivent aussi être combinés avec des agents **non antibiotiques** topiques.

11.5.3.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.1.3. Références

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Dermatology*, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acné - Guide de pratique clinique national – 2017 <https://www.ebnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). Norme NHG Acné (Troisième révision).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.

11.5.3.2. Impétigo

11.5.3.2.1. Positionnement des antibiotiques

En cas de lésions limitées, un traitement avec un antibiotique topique (GRADE 1A) est suffisant. En cas de lésions étendues, d'échec du traitement local, d'adénopathies ou de symptômes systémiques, l'utilisation d'antibiotiques per os (GRADE 1C*) est impérative.

En cas d'infections récidivantes fréquentes ou résistantes au traitement ou si plusieurs membres de la famille sont concernés, un échantillon doit être prélevé pour la détection du SARM (staphylocoque doré résistant à la méthicilline) ou du *S. aureus* produisant de la leucocidine de Pantone-Valentine (PVL+) (GRADE 1C*). Le choix de l'antibiotique se fait alors sur la base de l'antibiogramme.

En cas de portage du SARM ou de *S. aureus* PVL+, il peut être conseillé de décoloniser le patient et les membres de la famille. Pour plus de détails sur la politique à adopter, voir le chapitre sur *S. aureus* et le SARM.

11.5.3.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.2.2.1. Traitement local

11.5.3.2.2.2. Traitement par voie orale

11.5.3.2.3. Références

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. *La Revue Prescrire*, Février 2018, Tome 38 N°



421

- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in people without active /invasive infection. Braldley, S.F. BMJ Clin Evid, 2011, 2011 : 0923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/>
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. BMJ Clin Evid, 2011, 2010 :0922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/>

11.5.3.3. Cellulite et érysipèle

11.5.3.3.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé. En cas de signes systémiques importants d'infection, d'immunosuppression et chez les enfants de moins de 3 ans, l'hospitalisation pour antibiothérapie IV et monitoring est recommandée (GRADE 1C*).

11.5.3.3.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.3.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). Norme NHG Infections cutanées bactériennes (Deuxième révision).
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Ferreira, A., M.J. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection, 2016. 44(5): p. 607-15.

11.5.3.4. Morsures

11.5.3.4.1. Positionnement des antibiotiques

Ces recommandations se limitent aux morsures de chats, de chiens ou d'humains.

1. Une prophylaxie antibiotique doit être administrée dans les cas suivants :

- morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage (GRADE 1B).
- morsures profondes et morsures avec contusion (GRADE 1C*)
- patients à risque : immunodéprimés, ayant un risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire (GRADE 1C*)
- si la plaie est immédiatement suturée

2. L'infection d'une morsure doit toujours être traitée avec des antibiotiques (GRADE 1C*).

En cas de morsure, il faut toujours vérifier le statut vaccinal tétanique (vacciner si nécessaire) et évaluer un risque éventuel de rage.



11.5.3.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.4.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- FR - Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier. BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtonden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. *Infection & Chemotherapy*, 2017. 49(4): p. 301-325.

11.5.3.5. Herpès labial

11.5.3.5.1. Positionnement des agents antiviraux

Herpès labial est **autolimitant** en 8 à 10 jours.

Le traitement antiviral procure un soulagement un peu plus rapide de la douleur (+/- une demi-journée) et une guérison légèrement plus rapide (+/- 1 jour) (GRADE 1B). L'effet est pratiquement identique entre un traitement local ou per os. Les moyens locaux sont donc préférés en raison du risque plus faible d'effets secondaires potentiellement graves.

La prévention des récurrences des épisodes d'herpès labial par traitement local n'est pas recommandée en raison du manque de preuves sur son effet. Chez les patients immunodéprimés ou présentant des récurrences très fréquentes et sévères, les effets du traitement préventif oral sont limités (GRADE 2B).

11.5.3.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.5.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- 2. NHG Behandelrichtlijn 2017 <https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis>
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *The Cochrane database of systematic reviews*(8),

11.5.3.6. Varicelle et herpès zoster (zona)

11.5.3.6.1. Varicelle: positionnement des agents antiviraux

La varicelle est une affection autolimitante et généralement bénigne. Chez les nouveau-nés, les enfants de plus de 12 ans, les adultes, les femmes enceintes et les patients immunodéprimés immunosuppresseurs, le risque de complications parfois sévères est accru.

L'administration chez les personnes en bonne santé d'un antiviral dans les 24 heures qui suivent l'apparition de l'éruption diminue la durée de la fièvre d'un jour et limite le nombre de lésions (GRADE 1B). Il n'existe pas de recherche sur l'effet du traitement antiviral sur les complications (y compris la pneumonie).

Le traitement antiviral n'est pas recommandé chez les enfants en bonne santé en raison de son évolution favorable (GRADE 1B).

Un traitement antiviral peut être envisagé chez les enfants plus âgés, à partir de 12 ans et chez les adultes (GRADE 1B).

En cas d'aggravation ou de complications, chez les patients immunodéprimés et les nouveau-nés, il est



recommandé d'administrer un traitement antiviral par voie intraveineuse (GRADE 1C*). Pendant la grossesse, il faut consulter le gynécologue et, si nécessaire, initier le traitement également par voie intraveineuse (GRADE 1C*).

11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): positionnement des agents antiviraux

Chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique, un traitement antiviral systémique est nécessaire.

Dans les autres cas, l'instauration d'un traitement antiviral dans les 72 heures qui suivent l'apparition de l'éruption n'a aucun effet sur l'incidence des douleurs postzostériennes après 4 et 6 mois (grade 1A). Il est possible que les douleurs diminuent de manière limitée après 4 semaines (GRADE 2B).

Selon les experts, un traitement antiviral peut être envisagé chez les patients de plus de 60 ans (chez lesquels les névralgies postzostériennes sont plus fréquentes) en cas de lésions importantes et si la douleur précède l'éruption (GRADE 2C).

11.5.3.6.3. Traitement antimicrobien

11.5.3.6.4. Références

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? *Medwave*, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Fiche de transparence Zona. Extrait de <https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/82/summary>
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2
- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. *BMJ clinical evidence*, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *The Cochrane database of systematic reviews*(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

11.5.3.7. Maladie de Lyme - Erythème migrant (EM)

L'érythème migrant est la manifestation clinique de la borréliose de Lyme qui peut apparaître rapidement (dans les 3 à 30 jours) après une morsure de tique infectée. L'érythème migrant est bénin et est généralement autolimitant.

Cependant, une petite proportion des patients développera plus tard des manifestations plus sévères de la borréliose de Lyme.

11.5.3.7.1. Positionnement des antibiotiques

Le début du traitement aux antibiotiques pendant la phase d'érythème migrant réduit le risque de présenter ultérieurement des formes plus graves de borréliose de Lyme (GRADE 1B).

En Europe, il n'existe aucune indication d'antibiothérapie prophylactique (GRADE 1A) en cas de morsure de tique. Le traitement ne commence qu'après apparition de l'érythème migrant ou d'autres signes de la maladie de borréliose de Lyme. Une sérologie positive sans signe clinique n'est pas une indication pour le traitement antibiotique (GRADE 1A).

Pour le traitement des stades ultérieurs de la borréliose de Lyme, il faut référer à la deuxième ligne.

11.5.3.7.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.7.3. Références

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. *La revue Prescrire* Mai 2015, Tome 35, N° 37



- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- BAPCOC (2016) Borréliose de Lyme (infection à Borrelia) <https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-borreliose-de-lyme-2017.pdf>

11.5.3.8. Scabies (Gale)

11.5.3.8.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local (GRADE 1B).

Tous les cohabitants et les contacts intimes doivent être traités en même temps et les vêtements et la literie doivent être décontaminés (GRADE 1C*).

11.5.3.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.8.3. Références

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from <https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf>
- CBIP Folia avril 2015. Traitement de la gale.

11.5.3.9. Mastite du postpartum

11.5.3.9.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement de base de la mastite consiste à éviter la stase de lait en vidant correctement le sein, par allaitement, drainage manuel ou tire-lait (GRADE 1C*).

Un traitement antibiotique est recommandé si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est également infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement et/ou si la culture du lait est positive (GRADE 1C*).

11.5.3.9.2. Traitement antimicrobien

L'allaitement peut être poursuivi avec tous les traitements ci-dessous.

11.5.3.9.3. Références

- Adaptation des recommandations e Duodecim : 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien Danhieux (2018). Disponible via: <https://www.icho-info.be/application/content/thesislist>
- Mastite puerpérale – 2017. <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000>
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode>

11.5.3.10. Candidoses et autres mycoses cutanées (Intertrigo ; dermatite des langes ; tinea pedis, corporis, cruris)

11.5.3.10.1. Positionnement des antibiotiques

ISI les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes, un **traitement antimicrobien local** (GRADE 1B) constitue le traitement de premier choix aussi bien pour les infections à Candida



que pour les infections fongiques de la peau (GRADE 1B).

En cas d'échec thérapeutique du traitement local de l'infection, un traitement oral peut être instauré (GRADE 1B).

11.5.3.10.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.10.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. <https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary>
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

11.5.3.11. Candidose oropharyngée

11.5.3.11.1. Positionnement des antibiotiques

Chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines. Le traitement peut raccourcir la durée des symptômes.

Chez les adultes, les causes sous-jacentes (par exemple, mauvaise hygiène des prothèses dentaires) doivent être traitées, afin de permettre une guérison durable.

Si le traitement est jugé nécessaire en raison de douleurs ou de problèmes nutritionnels, le **traitement local** constitue le premier choix (GRADE 1B). En cas d'échec thérapeutique, un **traitement systémique** peut être envisagé (GRADE 1B). Dans ce cas, les nourrissons de moins de 1 mois sont référés au pédiatre.

11.5.3.11.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.11.3. Références

- 1. Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. <https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary>
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. *Revistas*. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ clinical evidence*, 2013

11.5.3.12. Onychomycose

11.5.3.12.1. Positionnement des antibiotiques

Pour les onychomycoses, le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré (GRADE 1C*) mais peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).

Chez les **enfants** l'onychomycose est très rare. Les traitements disponibles sont off-label et ne devraient, de préférence, être instaurés qu'après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).

L'effet du traitement ne peut pas être évalué directement. Une réponse clinique et mycologique optimale n'est obtenue que 6 à 9 mois après le traitement de l'infection des ongles. L'effet esthétique n'est souvent pas satisfaisant.



11.5.3.12.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.12.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. <https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary>
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence, 2014.

11.5.4. Infections urogénitales

11.5.4.1. Cystite aiguë

La cystite est souvent **autolimitante** sur une période de 1 à 2 semaines, avec toutefois un risque réel de **récidive** des symptômes.

les **enfants de moins de 12 ans** courent un risque accru d'évolution compliquée et de lésions du parenchyme rénal et présentent souvent des anomalies anatomiques sous-jacentes.

Il existe **un risque accru de complications** de la cystite au cours de la grossesse, chez les hommes, chez les patients diabétiques, immunodéprimés, en cas d'anomalies anatomiques des reins et des voies urinaires, de troubles neurologiques de la vessie ou d'un cathéter intravésical à demeure.

11.5.4.1.1. Positionnement des antibiotiques

Cystite chez les femmes sans risque accru

Infections récidivantes des voies urinaires chez les femmes (sans cause identifiée)

Infection des voies urinaires chez les enfants (jusqu'à 12 ans)

Cystite chez les patients présentant un risque accru de complications

La bactériurie asymptomatique n'est traitée que chez les femmes enceintes. *Dans tous les autres cas (entre autres, chez les femmes âgées), le traitement n'est pas nécessaire.*

11.5.4.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.1.3. Références

- Dmochowski, R.R., In premenopausal women with recurrent cystitis, increasing water intake for 12 months reduced recurrence. Annals of Internal Medicine, 2019. 170(4): p. JC16-JC16.
- Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109] Published date: October 2018
- Premiers Choix Prescrire. Cystite aiguë simple chez une femme. Actualisation mai 2018.
- Muller, A.E., et al., Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017. 23(6): p. 355-362.
- Ahmed, H., et al., Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ open, 2017. 7(5): p. e015233.
- La cystite chez la femme - Guide de pratique clinique national - 2016 <https://www.ebnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version



longue)https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf

- Widmer, M., Lopez, I., Gulmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(11), Cd000491. doi:10.1002/14651858.CD000491.pub3
- Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2015). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd000490. doi:10.1002/14651858.CD000490.pub3
- Huttner, A., et al., Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2015. 70(9): p. 2456-64.
- NHG- Standaard urineweginfecties 2013. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties>
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2
- Formulaire de soins aux Personnes Agées <https://farmaka.cbip.be/fr/formularium/334#main>

11.5.4.2. Pyélonéphrite aiguë

11.5.4.2.1. Positionnement des antibiotiques

Il est indiqué de commencer un traitement antibiotique empirique, après le prélèvement d'un échantillon d'urine mais avant même le résultat de la **culture et de l'antibiogramme** (GRADE 1C*).

L'avis d'un gynécologue est requis en cas de pyélonéphrite chez une **femme enceinte** et d'un urologue en cas de **problème urologique sous-jacent** (GRADE 1C*).

Chez l'homme, la distinction entre pyélonéphrite et **prostatite** est souvent difficile à établir cliniquement. Si nécessaire, le traitement doit être poursuivi plus longtemps après l'évaluation clinique (voir durée du traitement prostatite aiguë) (GRADE 1C*).

S'il y a des signes de **sepsis**, une hospitalisation est nécessaire pour un traitement intraveineux (GRADE 1C*).

La pyélonéphrite chez l'enfant (jusqu'à l'âge de 12 ans) nécessite une référence chez un pédiatre et une hospitalisation est généralement recommandée (GRADE 1C*).

11.5.4.2.2. Traitement antimicrobien

Commencer par un traitement empirique, puis ajuster en fonction de l'antibiogramme.

Si le patient a déjà pris des quinolones au cours des 6 derniers mois, le risque de résistance augmente. Les résultats de la culture et de l'antibiogramme doivent être surveillés de près. Si le germe semble être résistant, il faut consulter un urologue et, si nécessaire, relayer pour un traitement par voie intraveineuse.

11.5.4.2.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Pyélonéphrite aiguë simple chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- Cattrall, J.W.S., et al., A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. 2018. 37(12): p. 2285-2291.
- Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier. BAPCOC 2017. https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf
- van Nieuwkoop, C., et al., Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC medicine, 2017. 15(1): p. 70.
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Neumann, I., & Moore, P. (2014). Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. BMJ clinical evidence, 2014.
- NHG - Van Pinxteren B, K. B., Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. (2013). Urineweginfecties (derde herziening).



- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2

11.5.4.3. Prostatite aiguë

11.5.4.3.1. Positionnement des antibiotiques

Il est indiqué de commencer le traitement antibiotique empirique, après le prélèvement d'un échantillon d'urine et avant même les résultats de la **culture et de l'antibiogramme** (GRADE 1C*).

La distinction entre **prostatite aiguë** et **pyélonéphrite** est souvent difficile à établir cliniquement. Le traitement initial est donc identique, mais une durée plus longue peut convenir pour la prostatite (GRADE 1C*).

En outre, la prostatite peut également impliquer des agents pathogènes des **IST** (chlamydia, gonocoques, mycoplasmes) (GRADE 1C*).

En cas de suspicion d'IST, d'autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels. (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.3.2. Traitement antimicrobien

Commencer par un traitement empirique, puis ajuster en fonction de l'antibiogramme.

Si le patient a déjà pris des quinolones au cours des 6 derniers mois, le risque de résistance augmente. Les résultats de la culture et de l'antibiogramme doivent être surveillés de près. Si le germe semble être résistant, consultez un urologue et, si nécessaire, relayez pour un traitement par voie intraveineuse.

11.5.4.3.3. Références

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG 110. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng110/chapter/Recommendations> 2018; Update 2019.
- Bouma, M., et al., *NHG-Standaard Urineweginfecties*. 2020.
- Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017 https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospj_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Lanjouw, E., et al., 2015 *European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. **27**(5): p. 333-48.
- van Nieuwkoop, C., et al., *Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women*. BMC medicine, 2017. **15**(1): p. 70.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. **327**(9): p. 870-871.

11.5.4.4. Orchi-épididymite

11.5.4.4.1. Positionnement des antibiotiques

L'orchi-épididymite chez l'enfant est généralement d'origine virale et ne nécessite pas d'antibiotique. Le diagnostic différentiel avec la torsion testiculaire doit toujours être fait jusqu'à l'âge de 18 ans (GRADE 1C*).

Le traitement antibiotique est recommandé chez l'adolescent (à partir de 12 ans) et chez l'adulte (GRADE 1C*).

L'orchi-épididymite est habituellement causée par une infection secondaire en cas d'infection des voies urinaires ou d'IST (chlamydia, gonorrhée et mycoplasmes).

Après le début du traitement empirique, le traitement doit être ajusté si nécessaire en fonction de



l'antibiogramme.

En cas de suspicion d'IST, d'autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.4.3. Références

- Verlee, L. and M. Bouma, *NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis bij volwassenen*. 2016.
- Jespers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B. Disponible <https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhée-et-de-la-syphilis>*
- Street, E.J., et al., *The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. International Journal of STD & AIDS*, 2017. **28**(8): p. 744-749.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium - 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. *JAMA*, 2022. **327**(9): p. 870-871.

11.5.4.5. Pelvic Inflammatory Disease (PID)

11.5.4.5.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé (GRADE 1C*). Les patients dont l'état de santé général est bon, sans signe d'infection systémique et sans suspicion de complication, peuvent être traités en ambulatoire (GRADE 1A).

La salpingite peut être causée par une IST, mais elle peut aussi être causée par la flore commensale du vagin ou par des entérobactéries. Les schémas de traitement visent à lutter contre ce large éventail d'agents pathogènes potentiels.

Le traitement doit être adapté si nécessaire en fonction des résultats de la PCR et de la culture du col de l'utérus. Si les symptômes ne se sont pas améliorés de manière significative après 72h, la patiente est référée pour un ajustement de l'antibiothérapie et des diagnostics supplémentaires (GRADE 1C).

En cas de suspicion de salpingite chez les femmes enceintes ou les enfants, consulter un gynécologue (ou un pédiatre) (GRADE 1C*).

En cas de suspicion d'IST, les autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez la patiente et son ou ses partenaires sexuels. (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.5.3. Références

- Ross, J., et al., *2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. International journal of STD & AIDS*, 2018. **29**(2): p. 108-114.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- Savaris, R.F., et al., *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. Cochrane Database of Systematic*



Reviews, 2020(8)

- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.4.6. Vulvo-vaginite aiguë

11.5.4.6.1. Positionnement des antibiotiques

- **Vaginose bactérienne**
- **Trichomonas vaginalis**
- **Candidose vulvo-vaginale**

11.5.4.6.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.6.3. Références

- La Revue Prescrire – Interactions médicamenteuses 2019 - Patientes ayant une infection vulvovaginale ou du col utérin.
- Guide de pratique clinique sur la vaginite / vaginose – 2017 <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0110b>
- Howe, K. and P.J. Kissinger, Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sexually transmitted diseases*, 2017. 44(1): p. 29-34.
- Amaya-Guio, J., Viveros-Carreno, D. A., Sierra-Barrios, E. M., Martinez-Velasquez, M. Y., & Grillo-Ardila, C. F. (2016). Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd011701. doi:10.1002/14651858.CD011701.pub2
- Haahr, T., et al., Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. 2016. 95(8): p. 850-860.
- Fluor Vaginalis NHG (Tweede herziening) 2016 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginali>
- Thinkhamrop, J., et al., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6).
- Meites, E., et al., A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2015. 61 Suppl 8(Suppl 8): p. S837-S848.
- Nurbhai, M., et al., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(4)
- CBIP Fiche de transparence « prise en charge de la leucorrhée », dernière mise à jour 12-02-2019 <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/113/summary>
- <https://www.lecrat.fr/>
- <https://www.lareb.nl/nl>

11.5.4.7. Urétrite

11.5.4.7.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé (GRADE 1C*). En cas de symptômes légers, il faut attendre les résultats de l'examen étiologique avant d'instaurer le traitement. En cas de symptômes sévères, un traitement empirique est instauré en attendant les résultats de l'examen étiologique. Ce traitement empirique est axé sur *Chlamydia spp.* et *N. gonorrhoeae*. Dès que ces résultats sont connus, passer à un traitement étiologique.

Lorsque les symptômes persistent après le traitement d'une infection gonococcique avérée, un nouvel échantillon doit être prélevé pour déterminer la résistance du gonocoque (par culture sur un écouvillon génital) (GRADE 1C).



Pour les affections persistantes, mais sans infection à chlamydia ou gonocoque, les trichomonas et *Mycoplasma genitalium* (via un PCR) doivent également être détectés. De préférence, déterminer la sensibilité à l'azithromycine en même temps que le dépistage de *M. genitalium*. (GRADE 1C).

Lorsque les symptômes ont disparu, un contrôle de guérison (ToC) est facultatif et peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement. (GRADE 1C)

En cas de suspicion d'IST, les autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels. Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via l'outil IST du KCE.

Pour prévenir la réinfection, il est conseillé au patient et leur(s) partenaire(s) de ne pas avoir de contacts sexuels tant qu'ils présentent des symptômes et pendant au moins 7 jours après le début du traitement. (GRADE 1C*).

11.5.4.7.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.7.3. Références

- Jespers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B.* Disponible <https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhée-et-de-la-syphilis>
- Cornelissen, T., et al., *GDRPL - Guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement, le suivi et l'orientation des infections à Chlamydia trachomatis en première ligne.* 2019.
- Haute Autorité de Santé, H.A.S., *Choix et durée de l'antibiothérapie : Urétrites et cervicites non compliquées.* 2021: Saint-Denis La Plaine.
- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult.* 2022.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections.* International journal of STD & AIDS, 2016. 27(5): p. 333-48.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults.* International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Moi, H., K. Blee, and P.J. Horner, *Management of non-gonococcal urethritis.* BMC Infectious Diseases, 2015. 15(1): p. 294.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021.* 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines,* 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.4.8. Syphilis

11.5.4.8.1. Positionnement des antibiotiques

La syphilis doit toujours être traitée avec des antibiotiques (GRADE 1C*).

La syphilis peut se présenter sous diverses formes. La syphilis latente et primaire peut être traitée par un médecin généraliste. En cas de syphilis secondaire et tertiaire, il faut collaborer avec le spécialiste concerné ou orienter le patient vers ce dernier.

- **Syphilis primaire** : chancre génito-anal (ulcère anorectal).
- **Syphilis secondaire** : dissémination systémique avec lésions diffuses de l'épiderme et diverses manifestations aiguës possibles dans plusieurs organes.
- **Syphilis tertiaire** : lésions cutanées de type nodules, plaques ou ulcères, neurosyphilis, syphilis cardiovasculaire.
- **Syphilis latente** : sérologie positive tandis que le patient ne remarque pas (plus) de symptômes. Une distinction est faite entre :
 - **syphilis latente "précoce"** : qui est restée sans traitement pendant moins d'un an.
 - **syphilis latente "tardive"** : qui est restée sans traitement pendant plus d'un an ou qui est d'une durée



inconnue.

En cas de syphilis chez l'enfant, chez la femme enceinte ou chez les patients atteints du VIH, il est toujours nécessaire - quel que soit le stade de la maladie - de consulter le spécialiste concerné.

La syphilis doit toujours être suivie sur le plan sérologique (RPR ou VDRL) après le traitement.

Les autres IST doivent être systématiquement dépistées. Le(s) partenaire(s) sexuel(s) doit (doivent) également être traité(s) (GRADE 1A). Envisagez également le dépistage de la syphilis congénitale chez les (jeunes) enfants de mères infectées qui seraient nés dans des circonstances sans garantie suffisante de prise en charge adéquate (GRADE 1C*).

11.5.4.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.8.3. Références

- Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis – Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 310As. D/2019/10.273/18.
- Liu, H.-Y., et al., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PloS one, 2017. 12(6): p. e0180001-e0180001.
- Traitements d'une syphilis précoce. La Revue Prescrire, Novembre 2017, Tome 37 N° 409
- Kingston, M., French, P., Higgins, S., McQuillan, O., Sukthankar, A., Stott, C., Sullivan, A. (2016). UK national guidelines on the management of syphilis 2015. International journal of STD & AIDS, 27(6), 421-446. doi:10.1177/0956462415624059
- CDC 2015 STD Treatment guidelines <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- NHG - Van Bergen JEAM, D. J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.
- Bai, Z. G., Wang, B., Yang, K., Tian, J. H., Ma, B., Liu, Y., . . . Li, Y. (2012). Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd007270. doi:10.1002/14651858.CD007270.pub2

11.5.4.9. Herpès génital

11.5.4.9.1. Positionnement des antibiotiques

En cas de premier épisode d'herpès génital, un traitement antiviral oral doit être instauré le plus rapidement possible afin de diminuer les symptômes et la durée des lésions (GRADE 1B).

En cas de **récidive** , en fonction de la gravité des symptômes, le patient pourra choisir un traitement symptomatique ou un traitement antiviral. Un traitement antiviral oral, initié dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes, réduit la durée des symptômes (1 à 2 jours), la durée des lésions et le nombre de poussées (GRADE 1A).

En cas de récurrences très fréquentes (au moins 6 par an) **un traitement prophylactique antiviral à long terme est également possible**. Cela peut réduire le nombre des récurrences (GRADE 1B). Évaluer après 6 à 12 mois, éventuellement envisager d'interrompre le traitement et de le reprendre si nécessaire en cas de récurrences fréquentes. Évaluer ensuite chaque année.

Pour les **femmes enceintes** atteintes d'herpès génital actif ou qui ont des antécédents d'herpès génital, il est nécessaire de consulter un gynécologue et de prendre des mesures prophylactiques pour l'accouchement (GRADE 1A).

Chez les **patients immunodéprimés** atteints d'herpès génital, il est recommandé de se concerter avec le spécialiste ou l'infectiologue traitant (GRADE 1C*).



11.5.4.9.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.9.3. Références

- 1. Duodecim Herpès Genital – 2018 <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00258>
- Patel, R., et al., 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International journal of STD & AIDS*, 2017. 28(14): p. 1366-1379.
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd010684. doi:10.1002/14651858.CD010684.pub2
- CDC 2015 STD Treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- Hollier, L. M., & Eppes, C. (2015). Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ clinical evidence*, 2015.
- BASHH. (2014). Herpes in pregnancy. <https://www.bashguidelines.org/current-guidelines/genital-ulceration/herpes-in-pregnancy-2014/>
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd009036. doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
- NHG - Van Bergen JEAM, D.J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). *Het soa-consult*.

11.5.4.10. Traitement du partenaire sexuel et traitement des IST asymptomatiques (infections sexuellement transmissibles)

11.5.4.10.1. Positionnement des antibiotiques

Lorsqu'une IST est découverte à la suite d'un dépistage ou dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel, les traitements peuvent parfois être différents de ceux utilisés en cas de symptômes cliniques.

Idéalement, avant de commencer le traitement, le(s) partenaire(s) sexuel(s) devrait (devraient) d'abord subir un test de dépistage des IST. Si cela n'est pas possible, le traitement peut également être instauré empiriquement sur la base de l'infection constatée dans le « cas index » (traitement « épidémiologique »). Le(s) partenaire(s) sexuel(s) du patient depuis l'apparition des symptômes (ou la détection dans le cadre du dépistage) et au cours de la période précédente doit (doivent) être retrouvé(s).

Lorsqu'une IST est constatée dans le cadre d'un dépistage d'un partenaire, d'autres IST doivent également être dépistées et des conseils doivent être dispensés. Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires via l'*outil IST* du KCE.

Pour prévenir la réinfection, il est conseillé aux patients de ne pas avoir de contacts sexuels tant qu'ils présentent des symptômes et pendant au moins 7 jours après le début du traitement, avec eux-mêmes et leur(s) partenaire(s) (GRADE 1C*).

11.5.4.10.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.10.3. Références

- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult*. 2022.
- Jaspers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B*. Disponible <https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhée-et-de-la-syphilis>.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- Cornelissen, T., et al., *GDRPL - Guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement, le suivi et*



l'orientation des infections à Chlamydia trachomatis en première ligne. 2019.

- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS*, 2016. 27(5): p. 333-48.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021. 2021.*
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. JAMA*, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.5. Infections gastrointestinales

11.5.5.1. Gastro-entérite aiguë (sauf diarrhée du voyageur)

Une gastro-entérite aiguë est généralement d'origine virale et évolue favorablement de manière spontanée avec disparition des symptômes dans un délai de deux semaines le plus souvent.

11.5.5.1.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués chez les patients présentant une gastro-entérite aiguë (GRADE 1B).

Le traitement doit viser principalement à prévenir ou à corriger la déshydratation.

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :

L'hospitalisation est recommandée chez :

La concertation avec un gastro-entérologue est indiquée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Les examens intestinaux sont indiqués en cas de diarrhée persistante (> 10 jours) afin d'instaurer un traitement causal (GRADE 2C), ainsi qu'avant le début d'un traitement antibiotique empirique.

11.5.5.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.1.3. Références

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury. https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.
- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

11.5.5.2. Diverticulite

11.5.5.2.1. Positionnement des antibiotiques

On sait peu de choses sur l'évolution et le pronostic naturels de la diverticulite, mais des recherches récentes ont démontré que les **antibiotiques ne sont pas utiles pour le traitement de la diverticulite non compliquée (GRADE 1A).**

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :

L'hospitalisation est indiquée en cas de syndrome inflammatoire sévère ou de septicémie (GRADE 1C*)



11.5.5.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.2.3. Références

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Confirmation : pas d'intérêt d'un antibiotique pour une diverticulite aiguë non compliquée. Minerva. 15/02/2018
- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf

11.5.5.3. Abscès périanal

11.5.5.3.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement d'un abcès périanal est en premier lieu chirurgical : incision et drainage (GRADE 1C*). La place des antibiotiques en pré-opératoire dans la pratique ambulatoire n'est pas claire.

11.5.5.3.2. Références

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abscess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

11.5.5.4. Éradication de l'*Helicobacter pylori*

11.5.5.4.1. Positionnement des antibiotiques

Lorsque l'*Helicobacter pylori* a été détecté chez des patients souffrant d'ulcères duodénaux (GRADE 1A), d'ulcères gastriques (GRADE 1B) ou de dyspepsie (GRADE 1A), une antibiothérapie d'éradication est recommandée.

11.5.5.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.4.3. Références

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de *H. pylori* par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique ou duodéal. Rev Prescrire 2015;35:756-62.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradication de l'*Helicobacter pylori* en cas de dyspepsie fonctionnelle. Minerva 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

11.5.6. Infections buccales d'origine dentaire

Les antibiotiques sont rarement indiqués chez les patients qui souffrent d'un abcès parodontal des dents temporaires ou définitives. L'approche la plus efficace de gestion de l'infection sera le plus souvent un traitement



dentaire et donc de référer les patients souffrant d'un abcès dentaire à un dentiste (source control). Pour plus d'informations, il est fait référence au 'Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire' du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).

11.5.6.1. Références

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloit A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. *KCE Reports 332. D/2020/10.273/23*.

11.5.7. Infections ophtalmologiques

11.5.7.1. Conjonctivite aiguë

11.5.7.1.1. Positionnement des antibiotiques

La conjonctivite aiguë ne guérit pas plus rapidement avec des antibiotiques qu'avec un placebo, même si après culture, l'origine bactérienne de l'infection soit avérée. **C'est pourquoi les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués pour une personne en bonne santé** (GRADE 1A).

Les antibiotiques peuvent être envisagés en cas de problèmes graves, de porteurs de lentilles de contact ou sans amélioration après 3 à 4 jours de rinçage à l'eau (GRADE 2C).

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués chez les patients à risque. Sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique, le médecin détermine qui sont ces patients à risque (par exemple, les patients immunodéprimés ou les personnes souffrant d'une oculopathie) (GRADE 1C*).

Chez les nourrissons de moins de 1 mois, le pédiatre ou l'ophtalmologue sera consulté sur le fait que l'origine puisse être liée à une infection chez la mère, telle qu'une chlamydia ou une gonorrhée (GRADE 1C*).

11.5.7.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.7.1.3. Références

- Conjonctivites présumées bactériennes. *La Revue Prescrire* 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma>
- INAMI. Médicaments, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Retrieved from https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. *BMJ clinical evidence*, 2012.
- Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 :37-43.
- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005; 55 : 924-30.

11.5.8. Politique antibiotique et contrôle des infections associées aux soins dans les maisons de repos et de soins

Voir <https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a> > Maladies infectieuses > Politique de bonne gestion des antibiotiques en MRS.



11.5.9. *S. aureus* et SARM (MRSA)

Le genre *Staphylococcus* regroupe plus de 20 espèces. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* et *S. saprophyticus* sont ceux le plus souvent isolés chez l'homme. La pathogénicité et la propagation d'une souche de *S. aureus* sont largement déterminées par la présence de facteurs de virulence, p. ex. l'exotoxine Toxic Shock Syndrome Toxine-1 (TSST-1) et la leucocidine de Panton-Valentine (PVL).

La PVL est une exotoxine *S. aureus* qui peut provoquer des abcès et des infections nécrosantes de la peau, du tissu sous-cutané et des poumons. Au cours des dernières années, on a observé une augmentation des infections de la peau et des tissus mous par des souches de *S. aureus*PVL-positives dans le monde entier. La production de PVL peut être observée dans le SARM ainsi que dans le *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM). En général, moins de 5 % des souches *S. aureus* sont PVL-positives. Cependant, la plupart des souches *S. aureus* (de la deuxième ligne) associées aux infections abcédantes survenues à l'extérieur de l'hôpital sont PVL-positives.

S. aureus

- *Situation familiale*
 - Dans le cas d'un patient infecté par *S. aureus*, seul le patient concerné sera traité. D'autres mesures ne sont pas nécessaires, à moins que plusieurs membres de la famille n'aient été infectés (voir ci-dessous).
 - En cas de *S. aureus* PVL+ ou de *S. aureus* PVL- récurrent, le patient doit être également décolonisé après le traitement.
 - En cas de lésions cutanées récurrentes dues à *S. aureus* PVL+ ou d'extension au sein de la famille, outre le patient (après traitement), les membres de la famille doivent être décolonisés, qu'ils soient porteurs ou non. Cette décolonisation est instaurée le même jour pour tous les membres de la famille, après que toutes les lésions cutanées ont été guéries.
- *Collectivité*
 - En cas d'éclosion de *S. aureus* dans une collectivité - détection de la source et enquête sur les contacts. Pour cela, vous pouvez prendre contact avec le service provincial de lutte contre les maladies infectieuses. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> ou https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx
 - En principe, les enfants atteints d'impétigo sont autorisés à fréquenter l'école ou la crèche. Dans certains cas exceptionnels, l'équipe de lutte contre les maladies infectieuses peut recommander que, dans une classe d'école ou dans un groupe d'enfants d'une crèche qui compte plusieurs enfants (> 3 cas confirmés par mois) atteints d'impétigo, ou que lorsqu'un enfant présente des lésions importantes, de n'accepter le(s) enfant(s) que 24 à 48 heures après le début du traitement antibiotique ou quand les vésicules ont éclaté et que les lésions sont sèches. Les vésicules desséchées ne sont pas contagieuses.
 - Les enfants ou les personnes chez lesquels l'hygiène des mains et des plaies ne peut pas être garantie, ou lorsque la blessure ne peut être couverte/suffisamment couverte, ne peuvent pas être acceptés à la maternelle/à l'école/dans l'institution/au travail avant que la lésion ne soit guérie. Ils ne peuvent pas, non plus, prendre part à des sports qui nécessitent de partager l'équipement. De même, l'utilisation d'infrastructures de *wellness* (y compris les massages) et des piscines est interdite jusqu'à la guérison des plaies.

11.5.9.2. SARM (MRSA)

- *Situation familiale*
 - Dans le cas d'un patient atteint d'une infection à SARM, seul le patient concerné est traité, si nécessaire en concertation avec le microbiologiste ou l'infectiologue. Après le traitement, le patient doit également être décolonisé.
 - En cas de lésions cutanées récurrentes dues à SARM PVL+ ou d'extension au sein de la famille, outre le patient (après traitement), les membres de la famille doivent être décolonisés, qu'ils soient



porteurs ou non. Cette décolonisation est instaurée le même jour pour tous les membres de la famille, après que toutes les lésions cutanées ont été guéries.

- *Collectivité*
- En cas d'écllosion de *S. aureus* dans une collectivité - détection de la source et enquête sur les contacts. Pour cela, vous pouvez prendre contact avec le service provincial de lutte contre les maladies infectieuses. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> ou https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx
- Les enfants ou les personnes chez lesquels l'hygiène des mains et des plaies ne peut pas être garantie, ou lorsque la blessure ne peut être couverte/suffisamment couverte, ne peuvent pas être acceptés à la maternelle/à l'école/dans l'institution/au travail avant que la lésion ne soit guérie. Ils ne peuvent pas, non plus, prendre part à des sports qui nécessitent de partager l'équipement. De même, l'utilisation d'infrastructures de *wellness* (y compris les massages) et des piscines est interdite jusqu'à la guérison des plaies.

11.5.9.3. Références

- Agentschap Zorg en Gezondheid . Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen. Staphylococcus Aureus-infecties, inclusief MRSA.
- https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus_2017_NH.pdf
- <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

11.5.9.4. Dépliants

- AViQ : Familles Santé Handicap. Déclaration des maladies transmissibles. Staphylocoque doré résistant à la méthicilline d'origine communautaire https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017_info%20MRSA%20grand%20public.pdf
- Agentschap Zorg en Gezondheid. Folder CA-MRSA. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/folder-ca-mrsa>

11.5.10. Méthodologie de la mise à jour du Guide 2019/2021

Collaborateurs de l'édition 2019/2021

- Groupe d'auteurs - UGent: prof.dr. An De Sutter, dr. Veerle Piessens, dr. Tom Poelman, dr. Kaatje Van Roy.
- Coordination générale - BAPCOC - Pilier Humain: Liesbet Dedroog, Anne Ingenbleek, pharm. Hanne-Lore Segers, pharm. Joke Wuyts, PhD.

L'actualisation du guide BAPCOC est basée sur les recommandations existantes de bonne qualité, complétées par une revue systématique de la littérature.

1 étape : recommandations existantes

- S'il existe une recommandation récente/à jour de **Domus Medica**, **WOREL** ou de **NHG**, nous l'avons utilisée pour la mise à jour du guide BAPCOC. Nous aussi systématiquement consulté **La Revue Prescrire**. Ces choix se justifient par le fait que ces recommandations sont de bonne qualité et sont les plus pertinentes pour le contexte belge.
- Pour les troubles **chez les enfants**, nous avons en outre systématiquement consulté la **réunion de consensus INAMI 2016** « L'usage rationnel des antibiotiques chez les enfants dans les soins ambulatoires ».
- Nous avons systématiquement consulté les **Cochrane Systematic Reviews** publiées depuis la version précédente du guide BAPCOC.
- Nous avons aussi systématiquement vérifié s'il existe une révision de **BMJ Clinical Evidence** sur le sujet. Ces recommandations n'ont pas été mises à jour depuis 2015. Nous ne les avons utilisées comme ressource que si elles étaient relativement récentes et que peu d'autres informations étaient disponibles.
- S'il n'existait pas de recommandation (récente/mise à jour) de Domus Medica, WOREL, NHG ou de La



Revue Prescrire, nous avons fait des recherches auprès des recommandations du **NICE** (UK), du **SIGN** (Écosse) et du **HAS** (France).

- Pour les infections urogénitales, nous avons également examiné les recommandations établies par **BASHH** (UK), les recommandations de traitement des infections sexuellement transmissibles du **CDC** (2015) et de l'Union internationale contre les infections sexuellement transmissibles (IUSTI) www.iusti.org (UK).
- Nous avons également vérifié quelques autres sources belges, telles que le magazine **Minerva-EBM**, **Folia et des fiches de transparence du CBIP** et des rapports du **KCE**. Les avis pertinents du **Conseil supérieur de la Santé** ont été examinés, s'ils étaient disponibles (essentiellement en lien avec aux vaccinations).
- Les sources étrangères ont été utilisées uniquement pour déterminer l'**indication du traitement antimicrobien**. Concernant **le choix de la molécule**, les sources belges et les taux de résistance en Belgique ont été pris en compte autant que possible.

Récente/à jour = portant la mention « actuelle » et au moins plus récente que 2011

2 étape: recherche de littérature dans Pubmeds

- Nous avons ensuite vérifié systématiquement, pour chaque maladie, s'il existait d'autres revues de littérature systématiques ou RCT récents : à cet effet, nous avons toujours défini une stratégie de recherche dans **Pubmed** en prenant comme date de début la date de recherche de la ou des recommandations utilisées (mentionnées ou sinon évaluées sur la base de leur date de publication). Les articles trouvés ont été triés par titre et, le cas échéant, par résumé et, si pertinents, entièrement examinés.
- Nous basant sur ces nouvelles informations, nous avons, si nécessaire, adapté la première version du nouveau guide BAPCOC.

3 étape: débat

- Chaque recommandation (indication/choix/justification) a été attentivement discutée au sein du groupe d'auteurs, avant rédaction du texte final.

4 étape: experts

- Chaque recommandation a été relue et commentée par au moins un expert de l'infection concernée. Tous les commentaires étayés ont été discutés et pris en compte.

5 étape: validation

Enfin, toutes les recommandations ont été examinées par la commission de validation qui était composée comme suit :

Dr. Berrewaerts Marie-Astrid, SSMG
Dr. Bonnelance Audrey, SSMG
Prof. Dr. Bouüaert Corinne, ULiège
Dr. Bruwier Geneviève, SSMG
Prof. Dr. Christiaens Thierry, UGent
Ir. Claeys Diederica, AFMPS
Prof. Dr. Coenen Samuel, BAPCOC & Domus Medica
Dr. De Loof Geert, CBIP
Prof. Dr. De Munter Paul, UZ Leuven
Dr. Eeckeleers Patricia, SSMG
Dr. Fontaine Jimmy, SSMG
Pharm. Geslin Laure, AFMPS
Dr. Goudjil Sonia, SSMG
Dr. Grypdonck Lies, INAMI
Dr. Hanset Michel, MG, MCC indépendant



Dr. Konopnicki Deborah, CHU Saint-Pierre
 Dr. Lemper Jean-Claude , Silva Medical
 Pharm. Maesschalck Joris, APB
 Dr. Orban Thomas, SSMG
 Dr. Parada Alberto, SSMG
 Dr. Vanderstraeten Jacques, SSMG
 Prof. Dr. Velghe Anja, UZ Gent
 Prof. Dr. Verhaegen Jan, UZ Leuven

Cette commission s'est réunie trois fois en présence des représentants de BAPCOC. Tous les commentaires ont été discutés et les décisions ont été intégrées au guide.

Recommandations pour le traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire par rapport aux recommandations pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier.

Les deux guides ont été comparés. En règle générale, il y avait une bonne correspondance. Les éventuels écarts peuvent s'expliquer par les populations différentes et les niveaux de gravité différents pris en charge à l'hôpital par rapport à ceux traités en pratique ambulatoire

GRADE

En nous basant sur les preuves trouvées, nous avons attribué un GRADE à toutes les indications et recommandations.

Aucun GRADE n'a été attribué concernant le choix de l'antibiotique. En général, le choix d'un antibiotique est principalement déterminé sur la base des données bactériologiques relatives aux taux locaux de résistance ou de sensibilité.

Nous suivons les directives du groupe de travail GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation ; www.gradeworkinggroup.org/index.htm). Pour le GRADE 1C uniquement, nous nous écartons légèrement de ces directives et nous indiquons qu'il s'agit donc de la catégorie 1C*.

Les GRADE attribués aux recommandations	Avantages comparés aux inconvénients et aux risques	Qualité méthodologique des études	Implications
1 A	<i>Vivement recommandé, GRADE de preuve élevé</i>	<i>Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques</i>	<i>Des RCT sans limitations ni solides preuves convaincantes d'études observationnelles</i>
1 B	<i>Vivement recommandé, GRADE de preuve modéré</i>	<i>Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques</i>	<i>Des RCT avec limitations ou preuves solides d'études observationnelles</i>
1 C*	<i>Vivement recommandé, GRADE de preuve (très) faible</i>	<i>Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques</i>	<i>Études observationnelles ou de cas (*voir remarque)</i>



				<i>sont disponibles</i>
2 A	<i>Faiblement recommandé, GRADE de preuve élevé</i>	<i>Équilibre entre avantages et inconvénients ou risques</i>	<i>Des RCT sans limitations ni solides preuves convaincantes d'études observationnelles</i>	<i>Faiblement recommandé, la meilleure action peut varier selon les circonstances, les patients ou les valeurs sociétales</i>
2 B	<i>Faiblement recommandé, GRADE de preuve modéré</i>	<i>Équilibre entre avantages et inconvénients ou risques</i>	<i>Des RCT avec limitations ou preuves solides d'études observationnelles</i>	<i>Faiblement recommandé, la meilleure action peut varier selon les circonstances, les patients ou les valeurs sociétales</i>
2 C	<i>Faiblement recommandé, GRADE de preuve (très) faible</i>	<i>Incertitude sur les avantages et les inconvénients - un équilibre entre les deux est possible</i>	<i>Études observationnelles ou de cas</i>	<i>Très faiblement recommandé, des alternatives sont tout aussi justifiables</i>

1C* dans le présent guide signifie : recommandation forte basée sur les principes de bonne pratique clinique (GPP) ou sur des études de moindre valeur probante (études d'observation ou de cas).

11.5.11. Fiches

- La *fiche d'indications* suit le format du guide et donne, par pathologie, la recommandation du traitement antimicrobien de manière concise. Elle est principalement destinée aux médecins de première ligne qui prescrivent des antibiotiques.
- La *fiche avec l'information de première délivrance* indique la posologie et les particularités à prendre en compte par le patient lorsqu'il suit un traitement antimicrobien. Elle est donc principalement destinée aux pharmaciens d'officine, qui peuvent l'utiliser pour informer les patients de manière rapide et efficace.



12. Immunité

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulines
- 12.3. Immunomodulateurs
- 12.4. Allergie

12.1. Vaccins

Tableau 12a. Calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents (Conseil Supérieur de la Santé, Avis 9606, 2021) et les vaccins distribués gratuitement (les Communautés) (situation au 1 janvier 2024)

Âge	Avis du CSS	Mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande	Mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles
8 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 1 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumocoque: 1 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1 dose	/	/
12 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 2 dose	Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2 dose	/	/
16 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 3 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumocoque: 2 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	éventuellement rotavirus 3 dose, selon le vaccin utilisé	/	/
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole: 1 dose	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumocoque: 3 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 4 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	méningocoque ACWY	Nimenrix®	Nimenrix®
5 à 6 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche: rappel	Infanrix-IPV® (1 primaire) (Imovax Polio®)	Infanrix-IPV® (3 maternelle)
7 à 9 ans/10 à 11 ans	rougeole, oreillons,	M.M.R. VaxPro® (4)	M.M.R. VaxPro® (2)



	rubéole: 2 dose	primaire)	primaire)
11 à 13 ans	jeunes filles et garçons: papillomavirus humain (2 doses)	Gardasil 9® (filles et garçons, 1 secondaire)	Gardasil 9® (filles et garçons, 2 secondaire)
15 à 16 ans	diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>)	Boostrix® (3 secondaire)	Boostrix® (4 secondaire)
	méningocoque ACWY	/	/

Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be), en cas de problème, envoyez un e-mail à vaccinnet@vlaanderen.be. Il est obligatoire d'enregistrer toutes les vaccinations sur Vaccinnet. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents: pour plus d'infos, voir le site Web de la *Communauté flamande*.

à commander en ligne via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème, envoyez un: e-mail: à support@e-vax.be. Il est fortement encouragé d'enregistrer chaque vaccination sur e-vax.be. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents: pour plus d'infos, voir le site Web de la *Communauté française*.

Une dose supplémentaire du vaccin pédiatrique contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance chez les enfants d'une mère porteuse de l'antigène HBs (*voir 12.1.1.7*).

Imovax Polio® (vaccin uniquement contre la polio): seulement pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier vaccinal de base. En Fédération Wallonie-Bruxelles, depuis le 1 septembre 2023, le vaccin Imovax Polio® est seulement mis à disposition gratuitement dans le cadre des consultations de l'ONE.

Nimenrix® (vaccin contre le méningocoque des sérogroupes ACWY) remplace Neisvac-C® (vaccin contre le méningocoque de séro-groupe C), depuis le 1 juillet 2023 en Communauté flamande, depuis le 1 septembre 2023 en Fédération Wallonie-Bruxelles. À l'âge de 13 à 15 mois, les enfants sont donc vaccinés non seulement contre le méningocoque du séro-groupe C mais aussi contre les sérogroupes A, W et Y (*voir 12.1.2.5*). Le CSS recommande également 1 dose de vaccin conjugué contre les méningocoques de types ACWY à l'âge de 15-16 ans (en même temps que la vaccination de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche): cette dose n'est pas mise à disposition gratuitement par les communautés (situation au 01/01/2024).

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande d'administrer la 2 dose du vaccin RRO à l'âge de 7 à 9 ans (*voir 12.1.3.1*). Dans la **Fédération Wallonie-Bruxelles**, depuis l'année scolaire 2020-2021, la 2 dose est administrée à l'âge de 7 à 8 ans (2 primaire) au lieu de 11 à 12 ans (6 primaire), avec une phase de transition jusqu'en 2024 [plus d'infos: "*Dossier sur la phase de transition vaccination RRO2 (PDF)*" et *courrier destiné aux parents*]. En **Communauté flamande**, à partir de l'année scolaire 2023-2024, la seconde dose sera administrée en 4 primaire au lieu de la 5 primaire. Ce qui signifie que pendant l'année scolaire 2023-2024, ces 2 années recevront la dose de rappel (situation au 01/01/2024).

Le vaccin Engerix-B20® est uniquement mis à disposition par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson ; le schéma consiste en 2 doses (*voir 12.1.1.7*).

Tableau 12b. Vaccinations chez les adultes: vaccins mis gratuitement à disposition par les Communautés (situation au 1 janvier 2024)

	Communauté flamande: vaccins et groupes cibles	Fédération Wallonie-Bruxelles: vaccins et groupes cibles
Diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine)	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la



diphthérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>)	<p>semaine 24 et 32) et vaccination cocoon</p> <ul style="list-style-type: none"> Personnes travaillant avec des petits enfants Toutes les indications pour la primovaccination ou la vaccination de rappel (tous les 10 ans) contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche chez les adolescents et adultes 	<p>semaine 24 et 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccination de rappel jusqu'à l'âge de 20 ans Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire
Polio	<p>Imovax Polio®</p> <p>Demandeurs d'asile et personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite, voir <i>Wanda for doctors (Polio)</i></p>	/
Vaccin contre l'influenza	<p>Vaxigrip Tetra®</p> <p>Résidents d'établissements de soins agréés (p.ex. maisons de repos et de soins)</p>	/
Oreillons, rougeole, rubéol	<p>M.M.R. VaxPro®</p> <p>- Vaccination de rattrapage des personnes nées après 1970 qui n'ont pas reçu deux doses</p>	<p>M.M.R. VaxPro®</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccination de rattrapage des personnes jusqu'à l'âge de 20 ans n'ayant pas reçu deux doses Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire

Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be). En cas de problème, envoyez un e-mail à vaccinnet@vlaanderen.be. Il est obligatoire d'enregistrer chaque vaccination sur Vaccinnet. Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande, voir le *site Web de la Communauté flamande*. Vaccins à commander de préférence via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème, envoyez un e-mail à support@e-vax.be. Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté française, voir le *site Web de la Communauté française*.

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 inactivé (tué) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Certains vaccins contre la COVID-19 contiennent des brins d'ARNm codant pour l'antigène, ou un vecteur dont le génome a été modifié par l'insertion d'un gène codant pour l'antigène.
 - Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.
- Degré de protection



- La durée de l'immunité et donc la durée de la protection conférée par un vaccin est variable.
- Le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps, dont la signification clinique n'est pas toujours claire.
- Vaccinations de base et calendrier vaccinal de base
 - Le Conseil Supérieur de la Santé (CCS) belge recommande un certain nombre de vaccinations de base, en s'appuyant sur des arguments médicaux et épidémiologiques: voir *Avis 9606, 2021*. Le *Tableau 12a* présente le calendrier vaccinal de base chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Certaines vaccinations mentionnées dans ce tableau peuvent ne pas être incluses dans les programmes de vaccination d'une communauté. Le *Tableau 12a* reprend aussi les vaccins mis à disposition gratuitement par les communautés.
 - En cas de vaccination incomplète ou si aucune vaccination n'a été effectuée, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche "Vaccination de rattrapage" du Conseil Supérieur de la Santé: *Avis 9111 (2013)*.
- L'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé pour objectifs d'éradiquer la polio et de réduire considérablement les cancers du col de l'utérus et les infections par le virus de l'hépatite à l'échelle mondiale, ainsi qu'à interrompre la transmission endémique de la rougeole et de la rubéole (par exemple en Europe). La vaccination contre la polio (obligatoire en Belgique), contre la rougeole et la rubéole, contre l'hépatite B et contre le papillomavirus humain (HPV) constitue l'une des principales stratégies pour atteindre ces objectifs. Pour y parvenir, il faut une couverture vaccinale élevée sur plusieurs années. Si le poliovirus ne circule plus que dans un nombre limité de pays, la circulation des virus de la rougeole et de la rubéole reste beaucoup plus large.
- Vaccinations obligatoires en Belgique: la seule vaccination légalement obligatoire pour les enfants est la primovaccination contre la polio. Deux vaccins peuvent en outre être rendus obligatoires par l'employeur, pour les employés de certains secteurs: le vaccin contre le tétanos et le vaccin contre l'hépatite B.
- Remboursement et distribution des vaccins
 - Remboursement INAMI: un remboursement est prévu par l'INAMI pour certains vaccins, parfois limité à certains groupes spécifiques (cliquez sur le symbole **b**¹ sur pour afficher les modalités de remboursement).
 - Vaccins distribués par les communautés.
 - Les vaccins pour la vaccination de base des nourrissons, enfants et adolescents (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. Pour plus d'infos sur les vaccins fournis gratuitement par les communautés, et sur les groupes cibles, voir le site Web de la *Communauté française* ou de la *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.*
 - Remboursement dans le cadre de voyages: les vaccins utilisés dans le cadre de la médecine des voyages ne sont pas remboursés, sauf le vaccin contre la rage.
 - Certains vaccins sont entièrement remboursés dans les professions à risque par l'Agence fédérale des risques professionnels. Pour plus de détails, voir *site Web Fedris*.
 - L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est réservée aux médecins des centres agréés (voir *Wanda for doctors (Travel clinics / yellow fever vaccination centres)*).
- Plusieurs organisations en Belgique publient des avis et des informations utiles sur les vaccinations.
 - Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS): www.health.belgium/fr/vaccination. Le CSS fournit des recommandations en matière de vaccination, fondées sur des arguments médicaux et épidémiologiques. Le CSS ne prend pas en compte le coût de la vaccination et ne fait donc pas d'analyse coût-bénéfice. Dans chaque chapitre du Répertoire dédié aux vaccins, vous trouverez un



résumé de l'avis du CSS. Dans sa rubrique "Positionnement", le CBIP fournit des informations complémentaires concernant le niveau de preuve, le bénéfice auquel on peut s'attendre dans certains groupes ou le rapport bénéfice/risque.

- L'Institut de Médecine Tropicale, qui formule notamment des recommandations sur la vaccination des voyageurs: *Wanda for doctors* (informations en anglais uniquement) et *Wanda for travellers* (informations en français, en néerlandais et en anglais).
- Le programme de vaccination en Fédération Wallonie-Bruxelles: pour les vaccinateurs: <https://www.e-vax.be>; pour le public: www.vaccination-info.be
- Le département "Zorg" de la Flandre: pour les vaccinateurs: *Infectieziekten en vaccinaties & Vaccinaties* 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 les **vaccins vivants atténués**, aussi :
 - grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, *voir rubrique "Grossesse et allaitement"* dans 12.1.)
 - immunodéficience et immunosuppression (*voir rubrique "Précautions particulières"* dans 12.1.).

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

- **Grossesse**
 - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
 - Il est préférable de ne **pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant (par exemple, la vaccination contre la fièvre jaune dans les zones à haut risque). **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
 - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'inflximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'inflximab du nourrisson sont indétectables.
 - Quelques vaccinations sont explicitement recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé pendant la grossesse (*Avis CSS 8754, 2020*):
 - la vaccination contre l'influenza quel que soit le trimestre de la grossesse (*voir 12.1.1.5.*);
 - la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes entre la 24 et la 32 semaine de la grossesse [*voir 12.1.2.3.*];
 - la vaccination contre la COVID-19, quel que soit le trimestre de grossesse, en utilisant un vaccin à ARNm (*voir Avis CSS 9622, 2021, et 12.1.1.16.*);
 - la primovaccination contre le tétanos, en l'absence de vaccination antérieure (*voir 12.1.2.1.*).
- **Allaitement**
 - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.
 - **Vaccins vivants atténués**



- Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le **vaccin rougeole-rubéole-oreillons** pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
- Il est préférable d'**éviter** la vaccination par le **vaccin contre la fièvre jaune** pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à deux semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel (*voir 12.1.1.13*).
- Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Différents vaccins peuvent être administrés simultanément, mais de préférence en des sites d'injection distincts (pour permettre la surveillance des réactions locales). Les vaccins vivants doivent être administrés soit simultanément (mais sur un membre différent), soit à un intervalle d'au moins 4 semaines, en raison d'une éventuelle interférence négative sur la réponse immunitaire. Selon les experts, le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons sont préférentiellement administrés à un intervalle d'au moins 4 semaines (si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent).
- La prise d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants atténués. La vaccination devra parfois être différée.

Précautions particulières

- La plupart des vaccins et solvants éventuels doivent être conservés entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Certains vaccins contre la COVID doivent être conservés congelés, avec des exigences strictes sur la façon de les transporter ou de les décongeler. Une conservation non optimale peut réduire l'immunogénicité. Le délai entre la reconstitution et l'administration doit être aussi court que possible.
- En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile (> 38,5° C), la vaccination est généralement reportée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire ou une diminution de l'efficacité.
- **Allergie et vaccinations**
 - Le terrain atopique ne constitue pas en soi une contre-indication à la vaccination.
 - **Seul un antécédent de réaction anaphylactique lors d'une administration précédente du vaccin ou à l'un des composants du vaccin, constitue une contre-indication à la vaccination.**
 - Par mesure de sécurité, les patients seront surveillés pendant 15 minutes après la vaccination en ambulatoire. Les personnes à risque accru mais sans antécédents d'anaphylaxie seront vaccinées de préférence en milieu hospitalier.
 - 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, 2012*).
 - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des **protéines d'œuf de poulet**: ceci est signalé dans le Répertoire sous les spécialités concernées (vaccin contre la fièvre jaune, vaccins contre l'influenza). Les personnes allergiques aux œufs peuvent toutefois être vaccinées en toute sécurité avec le vaccin contre la grippe, les protéines n'étant présentes qu'en très faibles quantités. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux œufs, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier. Pour le vaccin contre la fièvre jaune, la vaccination en milieu hospitalier est recommandée en cas d'allergie confirmée aux œufs. 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. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques. Leur présence est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
- 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. La présence de ces additifs est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
- **Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination**
 - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la santé (*Avis 9158, 2019*). Quelques aspects importants de cet avis ont été abordés dans les *Folia de mars 2021*. La décision de vacciner ces patients et toutes les modalités à ce sujet relèvent souvent du domaine du spécialiste.
 - Les immunosuppresseurs (notamment les corticostéroïdes à haute dose) peuvent entraîner une diminution de la réponse immunitaire.
 - Effectuer de préférence et si possible les vaccinations avant le début de l'immunosuppression: vaccins vivants atténués, au moins 4 semaines avant; vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant.
 - Vaccins vivants atténués
 - La vaccination avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'immunodéficience ou sous immunosuppression (notamment hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome; traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent) pendant ≥ 14 jours, des antitumoraux ou radiothérapie étendue; infection VIH non contrôlée): il existe un risque de réplication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.
 - Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant d'administrer un vaccin vivant atténué. L'intervalle à respecter dépendra de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur: voir l'*Avis du CSS* pour plus de détails.
 - Vaccins non vivants: la vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
 - Rien ne prouve que les vaccinations soient un facteur d'aggravation des maladies immunitaires chroniques ou un facteur déclenchant d'exacerbations. Par précaution, il est recommandé de ne pas vacciner, si possible, pendant la phase aiguë d'une exacerbation de maladie immunitaire chronique.
- 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.
- Dans de nombreuses études scientifiques réalisées, aucun argument n'est trouvé en faveur d'un lien de causalité entre la vaccination et l'autisme.

Administration et posologie

- Le calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents, est présenté dans le *Tableau 12a*.
- En cas de vaccination incomplète ou si aucune vaccination n'a été effectuée, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche "Vaccination de rattrapage" du Conseil Supérieur de la Santé, *Avis 9111 (2013)*.
- En principe, un schéma de vaccination incomplet ne doit pas être repris depuis le début. Le schéma peut être poursuivi en reprenant la série de vaccinations là où le schéma avait été arrêté, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière dose administrée.
- Pour obtenir une réponse immunitaire suffisante au vaccin, il est essentiel de bien respecter les intervalles indiqués et l'âge minimum.



- Voie d'administration
 - Les vaccins injectables sont en principe administrés par voie intramusculaire; certains vaccins peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée. Le vaccin contre la tuberculose est administré par voie intradermique, et il existe aussi un schéma de vaccination par voie intradermique pour le vaccin contre la rage. En principe, les vaccins contenant de l'aluminium ou certains autres adjuvants ne devraient pas être administrés par voie sous-cutanée.
 - Chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par des anticoagulants), l'administration par voie intramusculaire est souvent évitée (risque d'hématomes), et certains vaccins peuvent être administrés par voie sous-cutanée. Le risque d'hématomes 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'administration intravasculaire doit absolument être évitée.
- Site d'injection
 - 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.

12.1.1. Vaccins antiviraux

Les vaccins antiviraux contiennent des virus vivants (atténués), des virus inactivés, des antigènes extraits de virus ou obtenus par génie génétique, ou le code génétique de fabrication de l'antigène viral.

12.1.1.1. Vaccin contre la poliomyélite

Le vaccin disponible est un vaccin inactivé injectable contenant des antigènes des 3 types de poliovirus (type 1, 2 et 3).

Il existe également des vaccins combinés contenant les antigènes des 3 types de poliovirus: voir chapitres 12.1.3.4., 12.1.3.5., 12.1.3.6. et 12.1.3.7.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination contre la poliomyélite avant l'âge de 18 mois est la seule vaccination obligatoire en Belgique. La vaccination systématique a pour but d'éradiquer la poliomyélite.
- Chez les immigrants et les réfugiés provenant de zones à risque et chez les voyageurs se rendant dans des zones à risque, la vaccination contre la polio est recommandée dans certains cas (voir rubrique "Administration et posologie").
- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Imovax Polio® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier vaccinal de base: voir tableau 12a. En Fédération Wallonie-Bruxelles, depuis le 1 septembre 2023, le vaccin Imovax Polio® est seulement mis à disposition gratuitement dans le cadre des consultations de l'ONE.
 - En Communauté flamande, Imovax Polio® est également mis à disposition gratuitement pour les demandeurs d'asile et aux personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite (voir tableau 12b).



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.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Imovax Polio®: immunisation active contre la polio chez les nourrissons, les enfants et les adultes (primovaccination et rappels).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence polio, voir
 - 12.1.3.4.
 - 12.1.3.5.
 - 12.1.3.6.
 - 12.1.3.7.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

- Voir 12.1.
- 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*].

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants avant l'âge de 5 mois
 - Primovaccination des enfants (en utilisant le vaccin hexavalent, à partir de l'âge de 8 semaines, 4 doses au total): voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 - Primovaccination des enfants 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.
- Primovaccination des enfants dès l'âge de 5 mois: un schéma vaccinal de rattrapage doit être appliqué: voir Avis CSS Vaccination de rattrapage (*Avis 9111, 2013*).
- 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:
 - Pour plus d'infos concernant les voyageurs se rendant dans des zones à risque (Afrique, Asie): voir *Wanda for doctors (Polio)*.
 - En cas de vaccination antérieure complète, une seule dose supplémentaire (éventuellement d'un vaccin combiné), à partir de l'âge de 16 ans et au moins 10 ans après la dernière dose, confère 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: 2 vaccinations à 8 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième vaccination 6 mois plus tard.

- En cas de vaccination de base incomplète: administrer dose(s) supplémentaire(s) de façon à avoir administré au total 3 doses (quelle que soit la date d'administration de la ou des premières doses).

12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre la rougeole n'est plus commercialisé en Belgique.

Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rougeole.
- La vaccination contre la rougeole vise à prévenir les complications graves liées à la rougeole telles que l'encéphalite (1 cas sur 1.000) et les surinfections bactériennes (otite, pneumonie).
- Deux doses du vaccin confèrent chez plus de 95% des personnes vaccinées une protection prolongée (probablement à vie) contre la rougeole.
- Pour enrayer les épidémies de rougeole, il faut atteindre un taux de vaccination très élevé (> 95% de la population), ce qui est seulement possible avec une vaccination de base de 2 doses.
- Pour la primovaccination des enfants, la première dose est prévue à l'âge de 12 mois. 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 les adultes nés après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinés contre la rougeole, la vaccination contre la rougeole est recommandée [Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage]. La rougeole étant endémique en Belgique avant 1970, les personnes nées avant cette date sont considérées comme immunisées.
- Prophylaxie post-exposition: chez les personnes qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéficient si la personne vaccinée développe un rash après la vaccination [Conseil Supérieur de la santé, avis 9158 (2019) patients ID et vaccination].
- Voyages (voir Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Measles, mumps, rubella)):
 - Il est important de vérifier et de compléter l'état de vaccination contre la rougeole, surtout en cas de voyage dans des zones à risque.
 - Enfants qui se rendent dans un pays à haut risque [voir Wanda for doctors (Measles vaccination – early administration)]:
 - enfants de moins de 12 mois: une vaccination précoce est recommandée (suivie de la vaccination de base classique complète);
 - enfants dès l'âge de 12 mois: il est recommandé d'administrer la deuxième dose avant le départ en voyage, même si c'est plus tôt que prévu dans le calendrier vaccinal de base.

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.).



Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

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

- Voir 12.1.3.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

12.1.1.3. Vaccin contre les oreillons

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre les oreillons n'est plus commercialisé en Belgique.

Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- 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.
- Le composant oreillons du vaccin rougeole-rubéole-oreillons est le moins efficace des trois composants. L'affinité des anticorps générés n'est pas aussi élevée pour toutes les souches du virus des oreillons, et la protection diminue légèrement avec le temps. Selon certaines données, une vaccination de base complète permet d'obtenir une immunité adéquate contre les oreillons chez 80 à 90% seulement des personnes vaccinées. Un taux élevé de couverture vaccinale (90 à 92%) avec deux vaccinations est nécessaire pour empêcher la circulation des oreillons au sein d'une population où les contacts entre individus sont fréquents.
- La vaccination après une exposition naturelle au virus des oreillons n'offre pas de protection supplémentaire.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

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.).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

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

- Voir 12.1.3.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

12.1.1.4. Vaccin contre la rubéole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre la rubéole n'est plus commercialisé en Belgique.



Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rubéole.
- La vaccination contre la rubéole vise à prévenir les malformations congénitales et les retards de développement survenant chez les enfants nés de mères infectées au cours des trois premiers mois de leur grossesse (syndrome de rubéole congénitale).
- La détermination systématique du taux d'anticorps (IgG) ne se justifie que chez les femmes ayant un désir de grossesse. 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 [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage]. La vaccination contre la rubéole est aussi recommandée immédiatement après l'accouchement chez les femmes ne possédant pas d'anticorps contre la rubéole; cette vaccination peut se faire même en cas d'allaitement maternel (sauf si le nourrisson a une immunité réduite).
- Après la vaccination de base complète, une séroconversion est observée chez 98 à 100% des enfants.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

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, en particulier 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 [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage].

Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

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

- Voir 12.1.3.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

12.1.1.5. Vaccin contre l'influenza

Pour la saison 2023-2024, les vaccins antigrippaux tétravalents (c'est-à-dire avec deux composantes du virus de l'influenza A et deux composantes du virus de l'influenza B) suivants sont disponibles:

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 (H, H et H) et deux sous-types de l'antigène N (N et N). 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Pour une discussion des vaccins et des médicaments contre l'influenza, voir l'article annuel dans les Folia d'août ou de septembre.
- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande fortement la vaccination systématique de certains groupes cibles prioritaires. Il s'agit principalement des personnes à risque accru de complications: par exemple les personnes présentant une pathologie sous-jacente, les personnes immunodéficientes, les femmes enceintes, les personnes de 65 ans et plus: voir les rubriques "Avis du Conseil Supérieur de la santé" et "Grossesse et allaitement". La définition des groupes à risque par les autorités sanitaires se fonde essentiellement sur un consensus, faisant souvent intervenir des considérations pragmatiques.
- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles confèrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple, dans une méta-analyse, ce risque passe de 6% à 2,4% chez les personnes âgées vaccinées). Globalement, leur effet est modeste, surtout au cours des saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité limitée des données disponibles [Voir Folia d'août 2020 et le guideline WOREL "Prévention de l'influenza en médecine générale", 2018].
- Selon le RCP, le vaccin à haute dose ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 60 ans. Les données disponibles montrent un bénéfice limité, en termes de survenue de grippe symptomatique, avec le vaccin à haute dose, par rapport aux vaccins à dose standard. À ce stade, la question de savoir si ce bénéfice se traduit par une baisse du risque de complications sévères de la grippe reste ouverte, par manque d'études solides et convaincantes. Le vaccin à haute dose expose à davantage d'effets indésirables et coûte plus cher que les vaccins à dose standard (tant pour le patient que pour la communauté). [Voir Folia de mars 2022 et Folia d'août 2022].
- Le Conseil Supérieur de la santé ne marque pas dans son avis de préférence pour un vaccin antigrippal particulier.
- Il est généralement admis qu'une bonne hygiène des mains, de la toux et des éternuements est importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza, mais ceci est très peu documenté. Les données concernant le port d'un masque buccal ne sont pas univoques.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
 - Les vaccins à dose standard sont remboursés (en catégorie b) notamment pour les personnes à haut risque de complications pour lesquelles le CSS recommande fortement la vaccination, et pour les personnes âgées de 50 à 65 ans en bonne santé pour lesquelles le CSS recommande la vaccination sur une base individuelle (cliquer sur le symbole **b** au niveau de la spécialité).
 - Le vaccin à haute dose n'est remboursé (en catégorie b) que lorsqu'il est prescrit par un médecin et utilisé, soit chez des personnes ≥ 65 ans séjournant dans un établissement de soins résidentiels (par exemple des maisons de repos et de soins, des centres de convalescence) ou dans un autre type d'institution (cliquer sur le symbole **b** au niveau de la spécialité), soit chez des personnes ≥ 75 ans qui ne résident pas dans un établissement (de soins).
 - Pour les vaccins à dose standard, la mention « Tiers payant applicable » est suffisante pour obtenir le remboursement.
 - Dans la Communauté flamande, les vaccins contre la grippe sont mis à disposition gratuitement pour les résidents d'établissements de soins agréés (voir Tableau 12b).
- Si le médecin indique sur l'ordonnance "vaccin antigrippal" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer l'un des trois vaccins à dose standard (α -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®); ceci ne s'applique pas au vaccin haute dose (Efluelda Tetra®) [communication avec l'INAMI]. Comme c'était le cas pour les saisons précédentes, les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin contre la grippe pour la saison 2023-2024.
- L'oseltamivir et le baloxavir, qui n'ont qu'une place très limitée dans la prévention et le traitement de la grippe (voir 11.4.2.), ne changent rien aux recommandations concernant la vaccination.



Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Avis du CSS pour la saison 2023-2024: *Avis 9767 (juin 2023)*.
- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande fortement la vaccination des groupes suivants (même priorité pour les 3 groupes):
 - Groupe 1: personnes à risque accru de complications liées à la grippe (“personnes à haut risque”), à savoir:
 - tout patient à partir de l’âge de 6 mois présentant
 - une affection chronique (même stabilisée) d’origine pulmonaire (incluant l’asthme sévère), cardiaque (excepté l’hypertension), hépatique ou rénale,
 - une affection métabolique (incluant le diabète)
 - une affection neuromusculaire
 - des troubles immunitaires (naturels ou induits)
 - toute personne avec un IMC \geq 40 [N.D.L.R.: auparavant : IMC > 35]
 - toute personne de 65 ans et plus;
 - les personnes résidant dans une institution;
 - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse [voir aussi *Folia d’août 2018* sur ce sujet];
 - tous les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l’acide acétylsalicylique au long cours.
 - Groupe 2: personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors institutions de soins [voir aussi *Folia d’août 2017*]. Pour une description de ce groupe, voir *l’avis du CSS à la page 10*.
 - Groupe 3: personnes vivant sous le même toit (stratégie de vaccination “cocoon”) que
 - des personnes à risque du groupe 1;
 - des enfants de moins de 6 mois dont la mère n’a pas été vaccinée contre la grippe pendant la grossesse [N.D.L.R.: auparavant: *enfants de moins de 6 mois*].
- Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans. Le CSS se réfère au *guide de pratique clinique d’ebpracticenet « Prévention de l’influenza en médecine générale - Mise à jour (2018) »*. Le CSS recommande de ne vacciner les personnes âgées de 50 à 65 ans, en dehors des groupes cibles susmentionnés, que “sur une base individuelle”, avec une attention particulière pour des facteurs tels que le tabagisme, la consommation excessive d’alcool et/ou la surcharge pondérale (IMC \geq 25).

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccins antigrippaux à dose standard: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois.
- Vaccin antigrippal à haute dose: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les personnes de 60 ans et plus.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Fièvre, céphalées, myalgies.
- Réactions allergiques telles qu’urticaire, rash.
- Douleur, érythème ou induration au site d’injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Avec le vaccin à haute dose, les effets locaux et systémiques (douleurs musculaires, malaise, céphalées) sont un peu plus fréquents qu’avec les vaccins à dose standard.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**



- Voir 12.1. et Folia de novembre 2013, Folia d'août 2018 et Folia d'août 2021.
- 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.
- Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination (quel que soit le trimestre) pour l'enfant à naître.
- L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine, mais le risque de complications de la grippe chez la femme enceinte serait plus élevé que dans la population générale. Lorsque la femme est vaccinée en période de grossesse, l'enfant naît avec des anticorps contre l'influenza, ce qui confère une protection partielle au cours des premiers mois de vie.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le CSS recommande de commencer la vaccination contre la grippe à partir de la mi-octobre.
- Les vaccins contre l'influenza sont de préférence administrés par voie intramusculaire. Efluelda Tetra® peut éventuellement être administré par voie sous-cutanée. Pour Influvac Tetra® et Vaxigrip Tetra®, l'administration par voie sous-cutanée est à envisager selon les RCP, chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes 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).
- 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").
- Une seule dose suffit. 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 injections à au moins un mois d'intervalle sont recommandées (la deuxième injection de préférence avant décembre).
- Les vaccins à dose standard (α -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® et Influvac Tetra®) peuvent tous trois être utilisés à partir de l'âge de 6 mois (RCP). Le vaccin à haute dose (Efluelda Tetra®) ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 60 ans (RCP).

12.1.1.5.1. Vaccins hiver 2023-2024

Voir Folia de septembre 2023.

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 A et l'hépatite B est discuté en 12.1.3.8.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre l'hépatite A dans certains groupes à risque, par exemple certains voyageurs (voir plus loin), les personnes exposées professionnellement aux eaux usées et aux fèces, et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"].
- Prophylaxie post-exposition : la vaccination dans les 2 semaines qui suivent le contact avec un cas index



peut conférer une protection. Pour les recommandations en Wallonie et à Bruxelles, voir la *fiche MATRA*; pour les recommandations en Flandre, voir *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*. Le vaccin entraîne très rapidement la production d'anticorps et le temps d'incubation de l'hépatite A est assez long. Pour cette indication, le vaccin combiné contient une quantité trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.

- L'immunité acquise après l'administration de deux doses du vaccin monovalent persiste pendant au moins 25 ans. La première dose du vaccin monovalent donne déjà une protection temporaire (de presque 100% pendant 1 an).
- Une infection par le virus de l'hépatite A confère une immunité à vie, et en présence d'anticorps contre l'hépatite A, il est inutile de vacciner. Chez les personnes élevées en zone endémique et chez les personnes nées avant 1950, il peut être utile de déterminer le taux d'anticorps avant de vacciner [*Wanda for doctors (Hepatitis A)*].
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, voir 12.1.3.8.
- Voyages: la vaccination est fortement recommandée lors de voyages vers des régions à risque [*voir rubrique "Administration et posologie", Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis A)*].
- Remboursement [situation au 01/01/2024]
 - 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 site Web Fedris*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination des groupes suivants (Avis 8815, 2013, adultes, cliquez *ici*).
 - 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 se rendant dans leur pays d'origine si l'hépatite A y est endémique [*voir Folia d'avril 2009*].
 - Personnes actives dans la chaîne alimentaire.
 - Personnes en contact étroit avec un enfant adopté récemment provenant d'un pays où l'hépatite A est endémique.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'hépatite A:
 - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 15 ans (Havrix Junior®)
 - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 17 ans (Vaqta Junior®)
 - à partir de l'âge de 16 ans (Avaxim®, Havrix®)
 - à partir de l'âge de 18 ans (Vaqta®).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Voir 12.1.



Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'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 (Avaxim®). Les schémas inachevés sont complétés en reprenant là où ils ont été arrêtés (voir 12.1.).
- Voyages: la première injection du vaccin contre l'hépatite A 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. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants) (voir 12.1.). Le risque d'hématomes 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).

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 12.1.3.8.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination contre l'hépatite B est incluse dans le calendrier vaccinal de base depuis 1999.
- 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. On estime qu'ils sont protégés à vie.
- **Adultes**
 - On estime que la plupart des adultes ayant reçu une vaccination complète et correctement réalisée sont protégés à vie contre la maladie et le portage chronique.
 - Dans certains groupes à haut risque (par exemple, patients immunodéprimés, travailleurs de la santé, patients en insuffisance rénale sévère, en particulier les patients sous dialyse rénale chronique), un contrôle du taux d'anticorps (anti-HBs) peut être envisagé **1 à 3 mois après la primovaccination complète**. La prise en charge des personnes dont le taux d'anticorps est inférieur à 10 UI/litre nécessite l'avis d'un spécialiste.
 - Si un taux d'anticorps < 10 UI/litre est constaté **longtemps après une primovaccination complète et correctement réalisée** (par exemple au moment de commencer un métier à risque ou une formation en soins de santé), il faut administrer 1 dose du vaccin puis déterminer le taux d'anticorps (anti-HBs) après 1 à 3 mois. Si le taux a augmenté et dépasse 10UI/litre, le sujet est considéré comme protégé à vie et aucune autre action n'est requise (le taux doit être bien documenté). Si le taux reste inférieur à 10 UI/litre, un rappel de vaccination est recommandé (voir rubrique "Administration et posologie"), après avoir exclu une infection chronique (portage de l'Ag HBs).
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, voir 12.1.3.8.



- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Les vaccins contre l'hépatite B sont remboursés (en catégorie B) par l'INAMI dans certaines tranches d'âge et certains groupes à risque (cliquer sur le symbole **b**¹ au niveau de la spécialité), et par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection (voir *site Web Fedris*).
 - Engerix-B 20[®] est mis à disposition gratuitement par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson: voir *Tableau 12a*.
- Voyages: la vaccination est recommandée lors de voyages vers des régions à risque et pour les voyageurs ayant des comportements à risque [voir *Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis B)*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons et les enfants dans le cadre du calendrier vaccinal de base: voir *Tableau 12a. dans 12.1*.
- Le CSS recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les adultes qui appartiennent à certains groupes à risque: voir *Avis 8816, 2013, adultes*. Il s'agit de:
 - certaines catégories de patients (tels que patients hémophiles et patients en hémodialyse)
 - certaines catégories de travailleurs, notamment le personnel médical et paramédical (voir *site Web Fedris*)
 - certains voyageurs, selon la destination (voir rubrique "Positionnement")
 - certains groupes à risque: hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), prostitué(e)s, toxicomanes, patients ayant reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible, personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, personnes atteintes de troubles hépatiques chroniques (qui ne sont pas dus à l'hépatite B), personnes diabétiques de type 1 ou 2.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'hépatite B
 - à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans (Engerix B Junior[®])
 - à partir de l'âge de 16 ans (Engerix B[®], HBvaxpro 10 µg[®])
 - à partir de l'âge de 15 ans chez les patients en insuffisance rénale (Fendrix[®])
 - chez les adultes dialysés ou en attente de dialyse (HBvaxpro 40 µg[®])
 - chez l'adulte (PreHevbri[®]).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

- Réactions locales: fréquent.
- Symptômes généraux tels que fièvre (rare); apnée chez les enfants prématurés (rare).

Interactions et précautions particulières

- 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 jusqu'à 15 ans: 3 doses de la forme pédiatrique (schéma 0-1-6 mois);
 - schéma alternatif chez les 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).
- Vaccination de rappel des groupes à haut risque (patients immunodéprimés, patients en insuffisance rénale sévère...) dont le taux d'anticorps < 10 UI/litre après primovaccination complète: avis spécialiste.
- Schémas vaccinaux des groupes professionnels éligibles à la vaccination contre l'hépatite B: voir les recommandations du *Fonds des maladies professionnelles (Fedris)*.
- 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 à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes 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).

12.1.1.8. Vaccin contre la rage

Vaccin à base du virus inactivé.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- En cas de morsure ou de griffure suspecte, il est essentiel de soigner la plaie rapidement en la nettoyant longuement avec beaucoup de savon, et en la rinçant abondamment.
- La rage symptomatique est toujours mortelle.
- La vaccination préventive contre la rage (**PrEP antirabique**) est un "amorçage" ("*priming*") du système immunitaire. La vaccination préventive n'est recommandée que pour certains voyageurs (*voir plus loin*) et pour des groupes professionnels spécifiques [*voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"*].
- En cas de risque potentiel (morsure ou griffure suspecte), une "prophylaxie post-exposition" (**PEP antirabique**) doit toujours être effectuée. Une personne à immunité normale ayant reçu une vaccination préventive nécessite moins de doses vaccinales, par rapport à une personne sans PrEP antérieure, et n'a pas besoin d'immunoglobulines antirabiques spécifiques (*voir Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*).
- 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 (PEP antirabique) 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 *Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.
- Voyages: la vaccination préventive est recommandée lors de certains voyages vers des zones à haut risque, une prophylaxie post-exposition étant nécessaire en cas de risque potentiel de rage [*voir Folia de mai 2019 et Wanda for doctors: Rabies et Risk score for pre-exposure vaccination for travellers*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
 - Le vaccin contre la rage est remboursé (en catégorie b).



Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9499, 2019), cliquez *ici*.
- La vaccination préventive est recommandée chez les personnes professionnellement exposées au virus (p.ex. gardes forestiers, personnes entrant en contact avec des chauves-souris, laborantins exposés au virus), et chez certains voyageurs dans des régions à risque.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rage (à tout âge).

Contre-indications

- Voir 12.1.
- La rage symptomatique étant toujours une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication à la prophylaxie antirabique après une exposition à haut risque, ou à une prophylaxie post-exposition chez un nourrisson, une femme enceinte ou une personne immunodéprimée.

Effets indésirables

- Réactions locales, telles qu'érythème, douleur, œdème et induration au site d'injection.
- Fièvre, céphalées.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination préventive (PrEP antirabique): 2 injections i.m. à au moins 7 jours d'intervalle (3 doses en cas d'immunosuppression). Pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Rabies)*.
- Schéma "Prophylaxie post-exposition" (PEP antirabique), voir *Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.

12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle

Les vaccins contre la varicelle sont à base de virus vivants atténués.

Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et la varicelle est abordé au point 12.1.3.2.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. Par conséquent, la vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d'enfants, adolescents et adultes (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"). Voir les Folia d'avril 2018 pour notre article sur l'Avis du CSS.
- Vaccination en post-exposition: la vaccination permet de prévenir la varicelle chez plus de 90% des personnes sensibles si elle est administrée dans les 3 jours suivant un contact avec une personne infectée (*Avis CSS 9212, 2017*).
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.



- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption cutanée post-vaccinale [Conseil Supérieur de la Santé, *Avis 9158 (2019)*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
 - Un des vaccins contre la varicelle (Varilrix®) est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**[†] au niveau de la spécialité).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis 9212, 2017*.
- 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 femmes non immunisées ayant un désir de grossesse (pour protéger l'enfant à naître);
 - les adolescents et les jeunes adultes sans antécédents de varicelle;
 - 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 (vacciner au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur ou de la transplantation).
- Chez les personnes de plus de 17 ans, il est recommandé de mesurer les anticorps avant de vacciner contre la varicelle.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la varicelle dès l'âge de 12 mois (dès 9 mois dans certaines circonstances particulières, par exemple en cas d'épidémie).
- Vaccination en post-exposition (dans les 3 jours, éventuellement dans les 5 jours) après une exposition au virus varicelle-zona.

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Pour les vaccins vivants atténués, aussi:
 - grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir rubrique "*Grossesse et allaitement*" en 12.1.);
 - immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "*Précautions particulières*" en 12.1.).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection (douleur, érythème ou induration).
- Réaction cutanée type varicelle.
- Fièvre.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
 - Il est préférable de **ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
 - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été



- vaccinée pendant la période d'allaitement.
- Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Voir 12.1.

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.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et Folia de mars 2021].

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin contre la varicelle n'est pas interchangeable avec les vaccins contre le zona.
- Schéma vaccinal: deux injections avec un intervalle de 4 à 6 semaines (i.m. ou s.c.).
- Chez les personnes à risque hémorragique, le RCP recommande une administration sous-cutanée. Le risque d'hématomes 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).

12.1.1.10. Vaccin contre le zona

Le vaccin contre le zona (herpes zoster) est un vaccin recombinant à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

Le vaccin à base de virus vivants atténués n'est plus commercialisé depuis décembre 2022.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- **Concernant le vaccin recombinant contre le zona** (voir Folia de novembre 2022).
 - Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), qui deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge. Avec le vaccin recombinant, il faut vacciner un grand nombre de sujets pour prévenir un seul cas de NPH: 334 personnes âgées de plus de 50 ans ou 261 personnes âgées de plus de 70 ans (sur une période de 4 ans).
 - Les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur constituent un important groupe cible pour la vaccination. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité peut être réduite chez les patients immunodéprimés.
 - Le vaccin recombinant offre vraisemblablement (sur la base de comparaisons indirectes) une protection plus élevée et plus durable que le vaccin vivant atténué (qui n'est plus disponible), y compris dans la population âgée. De plus, le vaccin recombinant peut, contrairement au vaccin vivant, être utilisé chez les patients immunodéprimés.
 - On ne connaît pas encore la durée exacte de la protection conférée par le vaccin recombinant, en particulier pour les NPH et chez les personnes immunodéprimées. La protection contre l'herpès zoster et contre les NPH reste élevée pendant au moins 4 ans après la vaccination (des données



montrent une protection > 80% contre l'herpès zoster jusqu'à 7 ans après la vaccination). La réponse immunitaire persiste jusqu'à au moins 10 ans après la vaccination. Chez les personnes de plus de 60 ans en bonne santé, une vaccination administrée à un (trop) jeune âge risque d'avoir perdu son effet protecteur au moment où il est le plus nécessaire.

- La vaccination (2 doses) coûte cher à la communauté. Le *KCE* estime que la stratégie de vaccination telle que proposée par le *CSS* n'est pas "coût-efficace" à l'heure actuelle (trop coûteuse par rapport aux bénéfices attendus pour la santé).
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
- Le vaccin recombinant contre le zona est remboursé sous certaines conditions (catégorie b, cliquer sur le symbole b[†] au niveau de la spécialité).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis CSS 9684, septembre 2022*.
- Le *CSS* recommande la vaccination avec le vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de ≥ 60 ans et pour les adultes immunodéprimés, y compris les patients sous traitement immunosuppresseur âgés de ≥ 16 ans [voir *Folia* de novembre 2022 et *rubrique "Positionnement"*].

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin non vivant: immunisation active contre le zona et la névralgie post-herpétique chez les adultes ≥ 50 ans, et chez les adultes ≥ 18 ans à risque accru de zona.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Fréquent: réactions au site d'injection (douleur, érythème, gonflement; fièvre, fatigue, céphalées, troubles gastro-intestinaux, myalgie).
- Rare: réactions d'hypersensibilité (par exemple, éruption cutanée, urticaire, angioedème).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin contre le zona n'est pas interchangeable avec les vaccins contre la varicelle.
- Vaccin recombinant: 2 injections i.m. à administrer à 2 à 6 mois d'intervalle. Dans le cas d'une immunodéficience prévue, l'intervalle entre les 2 doses peut être raccourci à une période de 1 à 2 mois. La nécessité d'une injection de rappel n'est pas clairement établie.

12.1.1.11. Vaccin contre le rotavirus

Il existe deux vaccins vivants atténués 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- La vaccination s'est avérée efficace pour prévenir les formes graves de gastro-entérite à rotavirus et réduire le nombre d'hospitalisations. D'après une étude, l'effet protecteur chez les enfants à risque (enfants prématurés, de faible poids de naissance ou présentant des anomalies congénitales) serait plus faible que chez les enfants non à risque.
- Dans des pays comme la Belgique, le risque de complications liées aux infections à rotavirus est très faible.
- L'invagination intestinale est un effet indésirable rare mais grave après la vaccination contre le rotavirus. On ne connaît pas de facteurs de risque spécifiques d'invagination.
- Aucun argument ne permet à l'heure actuelle de dire qu'un vaccin soit supérieur à un autre en termes d'efficacité, mais le nombre d'administrations varie toutefois d'un vaccin à l'autre [voir rubrique "Posologie"].
- Le virus vaccinal est transmissible. Un patient immunodéprimé doit éviter tout contact avec les selles d'un nourrisson vacciné pendant les 4 semaines qui suivent la vaccination de ce dernier [Conseil Supérieur de la Santé, Avis 9158 (2019)].
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Les vaccins contre le rotavirus sont remboursés chez les enfants de moins de 6 mois (Rotarix®) ou de moins de 32 semaines (Rotateq®) (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b!** au niveau de la spécialité). Lorsque le médecin indique sur l'ordonnance "1 dose" ou "2 dose" (ou "3ème dose", pour Rotateq®), le pharmacien est habilité à appliquer le tiers payant, pour autant qu'il ait contrôlé que le bénéficiaire a moins de 6 mois (Rotarix®) ou moins de 32 semaines (Rotateq®).
 - Les vaccins ne sont pas mis gratuitement à disposition par les communautés.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le rotavirus fait partie du calendrier vaccinal de base (Tableau 12a. dans 12.1.). Le CSS recommande la vaccination contre le rotavirus chez tous les nourrissons (voir Avis 9606, juin 2021, Calendrier vaccinal de base et Avis 8812, 2013). La vaccination complète doit être terminée avant l'âge de six mois.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre les gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 à 24 semaines (Rotarix®), chez les nourrissons âgés de 6 à 32 semaines (de préférence entre 6 et 22 semaines, Rotateq®).

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Immunodéficience et immunosuppression (voir Avis CSS 9158, 2019) et rubrique "Précautions particulières" en 12.1.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- La vaccination ne peut plus se faire après l'âge de 6 mois (Rotarix®) ou de 32 semaines (Rotateq®).

Effets indésirables

- Fréquent: irritabilité, diarrhée.
- Peu fréquent: douleurs abdominales, flatulences; dermatite.
- Très rare: invagination intestinale, surtout dans les premières semaines suivant la première vaccination [voir Folia d'octobre 2017].



Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois. Cela signifie donc que le vaccin contre le rotavirus ne peut pas être administré dans ce cas-là [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*].

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.
- Si un traitement immunosuppresseur est prévu chez le bébé ou si la mère a pris un médicament biologique (p.ex. inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine) pendant la grossesse, un avis spécialisé doit être demandé avant la vaccination.
- Voir aussi 12.1. rubrique "Précautions particulières" et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Les vaccins contre le rotavirus sont administrés par voie orale avant l'âge de 6 mois (Rotarix®) ou de 32 semaines (Rotateq®).
- 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
- Le même vaccin rotavirus doit à chaque fois être utilisé pour l'ensemble du schéma vaccinal.

12.1.1.12. Vaccin contre le papillomavirus humain (HPV)

Il s'agit de vaccins à sous-unités constitués de protéines L1 recombinantes de papillomavirus humain (HPV) de différents types:

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Voir *Folia d'avril 2018* (concernant l'avis du CSS, 2017) et *Folia de juillet 2019* (concernant l'élargissement de la vaccination gratuite aux garçons) et *Folia d'août 2022* (évaluation du HPV9, 5 ans après sa commercialisation).
- Les types de HPV oncogènes et les types de HPV responsables des verrues génitales sont transmis par contact sexuel (rarement aussi par transmission verticale de la mère au nouveau-né). Pour obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effectuée avant que la personne ne soit sexuellement active.
- Composition
 - Le HPV2 (Cervarix®) et le HPV9 (Gardasil 9®) ciblent les types 16 et 18 oncogènes de HPV, qui sont considérés comme responsables de 75% des cas de cancer du col de l'utérus. Le HPV9 contient des composants contre 5 types oncogènes supplémentaires de HPV (31, 33, 45, 52 et 58), considérés comme responsables de 15% supplémentaires des cas de cancer du col de l'utérus. Les types oncogènes de HPV interviennent également dans d'autres cancers beaucoup plus rares liés au HPV.
 - Le HPV9 (mais pas le HPV2) contient également des composants contre les types 6 et 11 de HPV, considérés comme responsables d'au moins 90% des cas de verrues anogénitales.
- Le plus grand bénéfice sur la santé de la vaccination HPV est attendu chez les femmes, en particulier par



la prévention du cancer du col de l'utérus. Chez les garçons, le plus grand bénéfice est attendu dans le groupe de garçons qui auront plus tard des relations homosexuelles. En vaccinant systématiquement à la fois filles et garçons, on s'attend à un renforcement de l'immunité de groupe [voir *Folia de juillet 2019*].

- Des données observationnelles sur le HPV2 et le HPV4 (qui n'est plus disponible en Belgique, contenait les types 6, 11, 16 et 18) montrent, plusieurs années après le démarrage d'un programme de vaccination contre le HPV chez les filles, une protection contre les lésions précancéreuses et les verrues anogénitales, également chez les non-vaccinés, ce qui suggère une immunité de groupe. De même, les premières données observationnelles à long terme sur le HPV2 et le HPV4 montrent une forte réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les personnes vaccinées, surtout si la vaccination est effectuée à un âge précoce. Le HPV9, qui contient plus de types oncogènes de HPV que le HPV2 et le HPV4, confère en théorie une meilleure protection contre les cancers liés au HPV. Des preuves solides de la plus-value du HPV9 à ce niveau font défaut pour le moment.
- Des questions subsistent quant à la durée exacte de la protection. La réponse immunitaire persiste pendant au moins 10 ans après la dernière dose de vaccin; on estime que la durée de protection est probablement plus longue. Des incertitudes subsistent quant à la possibilité d'une protection croisée contre des types de HPV non présents dans le vaccin, et le risque de "glissement" vers d'autres types. Il reste donc crucial de suivre l'impact de la vaccination contre le HPV au niveau de la population.
- Un tel suivi est également nécessaire pour déterminer quelle sera la place, dans le futur, du dépistage du cancer du col de l'utérus parmi les générations vaccinées. Actuellement, un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (frottis cervical) reste recommandé même après la vaccination [voir *guideline "Cervixkankerscreening" de Domus Medica*].
- La vaccination des filles et garçons contre le papillomavirus humain fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
 - Le Gardasil 9[®] est remboursé par l'INAMI pour les jeunes filles et garçons (âgés d'au moins 12 ans et de moins de 19 ans au moment de commencer le schéma vaccinal) (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**[†] au niveau de la spécialité). Cervarix[®] n'est remboursé que chez les jeunes filles (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**[†] au niveau de la spécialité).
 - Le Gardasil 9[®] est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *l'avis du CSS 9181 (2017)*.
- La vaccination systématique est conseillée chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans.
- 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, et ce jusqu'à l'âge de 26 ans.
- Les patients transplantés et les patients infectés par le VIH constituent également un groupe cible.

Indications (synthèse du RCP)

- HPV2 et HPV9: 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, à partir de l'âge de 9 ans.
- HPV9: aussi prévention des verrues génitales, à partir de l'âge de 9 ans.

Contre-indications

- Voir 12.1.



Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Filles et garçons âgés de 9 à 13-14 ans: 2 injections intramusculaires à un intervalle de 5 à 13 mois. Pour une vaccination de rattrapage chez les jeunes de 15 à 18 ans, un schéma alternatif en 2 doses (au lieu de 3) peut également être utilisé [Avis CSS 9606, 2021 (pas dans le RCP)].
- Autres personnes: 3 injections intramusculaires: schéma 0-2-6 mois pour le HPV9, et schéma 0-1-6 mois pour le HPV2.
- La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas encore connue.

12.1.1.13. Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: la vaccination est indiquée lors de voyages dans des régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où la fièvre jaune est endémique [voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*].
- La preuve de vaccination est exigée dans certains pays pour obtenir l'accès au pays.
 - Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie depuis 2016;
 - Comme il n'est pas certain que tout le monde soit efficacement protégé à vie après une seule vaccination, une ou plusieurs doses de rappel sont recommandées chez certaines personnes: voir *Wanda for doctors (Yellow fever)* pour les recommandations spécifiques.
- L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est réservée aux médecins des centres agréés (voir *Wanda for doctors (Travel clinics/yellow fever vaccination centres)*).
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre jaune (à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de l'âge de 6 mois).

Contre-indications

- Voir 12.1..
- Grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant, voir rubrique "Grossesse et allaitement".
- Immunodéficience et immunosuppression (voir Avis CSS 9158, 2019) et rubrique "Précautions particulières" en 12.1.).
- Enfants de moins de 6 mois.
- Dysfonctionnement du thymus, notamment myasthénie grave.



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%).
- Réactions allergiques: très rare.
- Exceptionnellement (environ 0,5/100.000), des effets indésirables pouvant être fatals (*yellow fever associated visceral disease* (YEL-AVD) et *yellow fever associated neurological disease* (YEL-AND)), avec des symptômes comparables à la fièvre jaune ou des symptômes neurologiques. Ces effets indésirables ont été observés presque exclusivement lors de la primovaccination. Le risque est 3 à 4 fois plus élevé chez les personnes de plus de 60 ans.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
 - Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. En effet, la vaccination contre la fièvre jaune peut être effectuée dans certaines circonstances: voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*. Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué. Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
 - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'inflximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'inflximab chez le nourrisson sont indétectables.
- **Allaitement:**
 - **Il est préférable d'éviter l'administration du vaccin contre la fièvre jaune pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois.** Et ce en raison du risque de transmission du virus vaccinal au nourrisson par l'allaitement, avec un risque d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel. Voir aussi *Wanda for doctors (Yellow fever)*.

Interactions

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Une seule injection sous-cutanée. Une vaccination de rappel est recommandée chez certaines personnes (pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*).
- Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de 6 mois.



12.1.1.14. 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 certaines tiques.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: la vaccination contre l'encéphalite à tiques est à envisager en cas de voyage avec des activités en plein air dans des régions boisées où l'infection est présente (certaines zones boisées de l'Europe à l'Extrême-Orient. Les mesures préventives générales contre les piqûres de tiques (vêtements couvrants, répulsifs) sont importantes. [Voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors: Tick-borne encephalitis, Tick-borne encephalitis vaccination, Tick-borne encephalitis - map of Europe, Tick-borne encephalitis - map of Asia*].
- 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 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9435, 2019), cliquez *ici*.
- Concernant la situation belge: on ne recommande pas une vaccination systématique, même pas pour les groupes à risque professionnels (tels que les gardes forestiers, le personnel des services des espaces verts) ou récréatifs.
- La vaccination est à envisager chez les voyageurs qui se rendent dans des régions étrangères à haut risque et y pratiquent beaucoup d'activités en plein air (voir rubrique "Positionnement").

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'encéphalite à tiques (TBE) chez les enfants âgés de 1 à 15 ans (forme Junior) ou à partir de l'âge de 16 ans.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination: 2 injections à un intervalle de 1 à 3 mois (ou de 14 jours en cas de manque de temps), suivies d'une troisième injection 5 à 12 mois après la deuxième. Au moins 2 injections avant le départ. Chez plus de 95% des personnes vaccinées, on obtient une réponse immunitaire suffisante.
- Des vaccinations de rappel peuvent avoir lieu après 3 ans et ensuite tous les 5 à 10 ans (chez les personnes âgées de plus de 60 ans, une vaccination de rappel est recommandée tous les 3 ans).
- Chez les enfants entre 1 et 16 ans, on utilise la forme "Junior". Le vaccin ne peut pas être administré aux enfants de moins de 1 an.



12.1.1.15. Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite japonaise est transmis par certains moustiques.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: en cas de séjour de 4 semaines ou plus par an en zone d'endémie, la vaccination est recommandée [voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors: Japanese encephalitis* et *Japanese encephalitis vaccination*]. 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, à partir de l'âge de 2 mois.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma vaccinal (personnes > 3 ans): 2 injections à 4 semaines d'intervalle. Chez les adultes âgés de 18 à 65 ans, l'intervalle entre les 2 doses peut être réduit à 7 jours.
- Une vaccination de rappel est effectuée après 12 à 24 mois.
- Les jeunes enfants (de 2 mois à 3 ans) reçoivent une demi-dose du vaccin.
- Avec un tel schéma, la protection dure au moins 10 ans.
- On ignore si des vaccinations de rappel supplémentaires sont nécessaires.

12.1.1.16. Vaccin contre la COVID-19

Pour l'automne-hiver 2023-2024, seul un vaccin à ARNm ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5 du virus SARS-CoV-2 est disponible: Comirnaty Omicron XBB.1.5.® (vaccin XBB.1.5. de Pfizer). Les vaccins à ARNm contiennent des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Auparavant, d'autres vaccins à ARNm (monovalents et bivalents) étaient disponibles, ainsi que des vaccins à vecteur viral (utilisant comme vecteur des adénovirus non répliquatifs dont le génome est modifié par l'insertion d'un gène codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2) et des vaccins à protéines sous-unitaires (contenant la protéine Spike recombinante). Ces vaccins ciblaient la souche originale du virus SARS-CoV-2 ou des sous-variants antérieurs d'Omicron.

Positionnement

- Pour consulter les informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Premiers vaccins à ARNm et vaccins à vecteur viral contre la COVID-19: les études qui ont conduit à leur autorisation ont montré une bonne réponse immunitaire et un haut degré de protection contre la COVID-19 symptomatique. Les études ont été menées pendant la période où le variant Alpha était dominant. Pour plus d'informations sur ces études, veuillez consulter les articles Folia publiés entre janvier 2021 et avril 2022.
- Le vaccin XBB.1.5 de Pfizer n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Ce vaccin a été autorisé sur la base des données (cliniques) recueillies avec les vaccins Pfizer monovalents et bivalents disponibles auparavant, et sur la base d'une bonne réponse immunitaire *in vitro* contre le sous-variant Omicron XBB.1.5 et les souches apparentées.
- Des études observationnelles récentes montrent que la dose de rappel renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables (données jusqu'en avril 2023 au plus tard). La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination). Pour plus de détails, voir *Folia d'août 2023*. En ce qui concerne le vaccin XBB.1.5 de Pfizer, des études solides devront nous informer sur sa sécurité et son degré de protection en situation réelle contre les sous-variants Omicron actuellement en circulation, dans un contexte où la population a acquis (par vaccination et/ou naturellement) une immunité élevée.
- Les personnes immunodéficientes font partie des groupes cibles prioritaires pour la vaccination, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
- Les femmes enceintes font également partie des groupes cibles prioritaires en raison du risque accru de développer une forme sévère de COVID-19 et du risque accru de problèmes périnataux (voir rubrique "Grossesse et allaitement" et *Folia de mars 2023*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Recommandations du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre la COVID-19 pour la saison automne-hiver 2023-2024: voir *CSS, Avis 9766 (22/06/23)*, discuté dans les *Folia d'août 2023*.
- *Recommandation pour un rappel systématique*
 - **Groupe 1:** personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès):
 - toute personne de 65 ans et plus;
 - toute personne vivant en institution;
 - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse;
 - toute personne ayant un IMC \geq 40 kg/m;
 - tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée):
 - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
 - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques)
 - d'origine hépatique
 - d'origine rénale
 - d'origine métabolique (y compris le diabète)
 - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
 - certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec les comorbidités associées ou la déficience immunologique)
 - tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire);
 - Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans, une attention particulière doit être portée aux patients immunodéprimés et aux enfants/adolescents atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).
- **Groupe 2:** personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.



- **Groupe 3:** personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.
- **Recommandation pour un rappel sur base individuelle:** chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances, la vaccination est recommandée sur une base individuelle, après consultation du médecin.
- **Pas de rappel systématique:** chez les enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus), la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est pas recommandée, dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin XBB.1.5 de Pfizer: immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans (3 µg par dose), les enfants âgés de 5 ans à 11 ans (10 µg par dose) et les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes (30 µg par dose).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques sévères à l'un des composants (*voir rubrique "Précautions particulières" en 12.1.*), avec une attention particulière au PEG pour les vaccins ARNm [*voir Folia de mai 2021* concernant les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration des vaccins COVID-19].

Effets indésirables

- *Voir 12.1.*
- Les effets indésirables suspectés d'être liés au vaccin COVID-19 peuvent être signalés avec un formulaire de déclaration en ligne spécialement prévu à cet effet: voir notifieruneffetindesirable.be (site web de l'AFMPS).
- Réactions locales, surtout douleur au site d'injection, généralement légère à modérée, dans les 2 jours suivant l'injection, et de courte durée: très fréquent (jusqu'à plus de 80%).
- Réactions systémiques (fatigue, céphalées, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons) dans les 2 jours suivant la vaccination, de courte durée: fréquent.
- Réactions allergiques: rare. Avec les vaccins à ARNm, l'incidence des réactions anaphylactiques est estimée à 1 à 10 cas par million de 1 doses administrées.
- Les vaccins à ARNm: aussi: très rare: myocardite (survenant principalement dans les 2 à 4 jours après la vaccination, plus souvent après la 2 dose, et plus fréquemment chez les garçons et les hommes de 12 à 29 ans); et péricardite (moins documentée que la myocardite, avec plus de variations, notamment concernant l'âge et le sexe): *voir Folia de septembre 2022*; des réactions locales tardives, avec rougeurs et gonflements, survenant environ une semaine après la vaccination, ont été rapportées.

Grossesse et allaitement

- *Voir 12.1.*
- **Grossesse**
 - **La vaccination contre la COVID-19 est recommandée chez les femmes enceintes:** certaines données montrent en effet que les femmes enceintes sont plus à risque de développer une forme grave de la maladie que les femmes non enceintes, en particulier pendant le 3^e trimestre. Le risque absolu d'une forme grave reste faible. Certaines données indiquent aussi que l'infection COVID-19 pendant la grossesse augmente le risque de pré-éclampsie, et le risque de naissance prématurée et de faible poids de naissance est majoré en cas d'infection COVID-19 pendant le 3^e trimestre.
 - Le CSS recommande fortement la vaccination des femmes enceintes avec un vaccin à ARNm. La vaccination des femmes enceintes est d'autant plus justifiée pour les femmes présentant des



comorbidités telles que IMC augmenté avant la grossesse, hypertension ou diabète, et pour les femmes à haut risque d'exposition au SARS-CoV-2 [voir *Folia de mai 2021*].

- Dans le monde entier, un grand nombre de femmes enceintes ont été vaccinées avec des vaccins à ARNm contre la COVID-19. **Il n'y a aucun indice d'effets négatifs de la vaccination (p.ex. avortement spontané, malformations) chez la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson.** Voir aussi *Folia de mars 2023*.
- **Allaitement:** la vaccination peut être réalisée. Il n'y a aucun indice d'effets négatifs chez l'enfant allaité.

Interactions

- Voir 12.1.
- Il n'existe pas de données sur la co-administration de vaccins du *schéma vaccinal de base* et du vaccin COVID-19. Le CSS estime que la vaccination simultanée avec d'autres vaccins est possible, mais souligne que la priorité doit toujours être donnée aux vaccins du *schéma vaccinal de base*.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Chez les patients présentant un risque hémorragique (p.ex. hémophilie ou traitement par anticoagulant), une évaluation individuelle est nécessaire. Pour limiter le risque d'hématome, il est recommandé d'utiliser chez ces patients une aiguille fine (calibre ≥ 23 ou diamètre $\leq 0,6$ mm), et d'exercer une pression sur le site d'injection (sans masser) pendant au moins 1 minute.
- Concernant les exigences de conservation, voir les RCP.

Administration et posologie

- Vaccin XBB.1.5. de Pfizer (RCP)
 - **Enfants à partir de l'âge de 5 ans, adolescents et adultes:** 1 injection intramusculaire, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID 19. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP, le CSS recommande 6 mois).
 - **Enfants âgés de 6 mois à 4 ans:**
 - qui n'ont pas encore reçu de primovaccination complète ou n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS CoV 2: 3 injections intramusculaires, avec un intervalle de 3 semaines entre la 1 et la 2 dose, et un intervalle d'au moins 8 semaines entre la 2 et la 3 dose.
 - qui ont déjà reçu une primovaccination complète ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2: 1 injection intramusculaire. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP, le CSS recommande 6 mois).
- Chez les personnes sévèrement immunodéprimées, une dose supplémentaire peut être envisagée (RCP).

12.1.1.17. Vaccins contre la dengue

Vaccin à base de virus de la dengue vivant atténué (sérotypes 1, 2, 3 et 4).

Le virus responsable de la dengue est transmis par les moustiques *Aedes*, qui piquent principalement la journée.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- L'efficacité du vaccin contre la dengue a été évaluée chez des enfants et des adolescents vivants en zone endémique. Dans ces populations, le vaccin protège contre la fièvre et les hospitalisations liées à la dengue. La protection n'est pas complète et est dépendante du sérotype. Elle diminue avec le temps. Les données d'efficacité chez les adultes proviennent d'études d'immunogénicité [voir *Folia de mars 2023* et *Folia de juin 2023*].
- Un certain nombre d'incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne la protection réelle chez les voyageurs en provenance de zones non endémiques et la durée de protection exacte contre les différents sérotypes du virus de dengue. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre la



dengue uniquement si la personne a déjà été infectée par le virus de la dengue dans le passé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"). L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

- L'Institut de Médecine Tropicale a intégré les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé [voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la santé »] dans ses conseils aux voyageurs: *Wanda for doctors > Dengue*). Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées (cf. *Wanda pour les voyageurs > Mesures anti-moustiques*) et *Wanda pour les voyageurs > Répulsifs anti-insectes*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS recommande la vaccination contre la dengue pour les voyageurs qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé: *Avis 9739 (avril 2023)*. Le choix de ce groupe cible est motivé par 2 raisons principales : l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse. Le schéma de vaccination doit être finalisé avant le départ.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la dengue, à partir de l'âge de 4 ans.

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Grossesse (voir rubrique "Grossesse et allaitement").
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "Précautions particulières" dans 12.1.).

Effets indésirables

- Voir 12.1.
- Surtout réactions locales au site d'injection.
- Céphalées, myalgies, malaise général et sensation de faiblesse, fièvre.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** L'utilisation du vaccin contre la dengue pendant la grossesse est peu documentée. Selon le RCP, la grossesse est une contre-indication.
- **Allaitement:** on manque de données concernant le vaccin contre la dengue en cas d'allaitement. Selon le RCP, l'allaitement est une contre-indication. Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination: 2 injections sous-cutanées à 3 mois d'intervalle. Le schéma de vaccination doit être finalisé avant le départ. La nécessité d'une dose de rappel n'est pour l'instant pas connue.



12.1.1.18. Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F (présente à la surface du VRS), stabilisée en forme pré-fusion. Arexvy® contient la glycoprotéine F du sous-type A du VRS + un adjuvant. Abrysvo® contient la glycoprotéine F des sous-types A et B du VRS.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- **Vaccination des adultes de plus de 60 ans (Arexvy® / Abrysvo®)**
 - Voir aussi "Nouveautés médicaments" dans les *Folia d'août 2023*, *Folia d'octobre 2023* (discussion de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé) et *Folia de janvier 2024* (Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans).
 - Arexvy® et Abrysvo® ont chacun été évalués dans une étude randomisée contrôlée par placebo au cours d'une saison de VRS. Tous deux y ont démontré une efficacité statistiquement significative dans la prévention des maladies liées au VRS chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Arexvy® confère une protection de 82% contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS, avec une réduction absolue de risque de 0,264% et un *Number Needed to Vaccinate* (NNV) de 378. Abrysvo® confère une protection de 67% contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS avec au moins 2 symptômes, la réduction absolue du risque étant de 0,167% et le NNV de 598. Le taux de protection d'Abrysvo® contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS avec au moins 3 symptômes était de 86%, avec une réduction absolue du risque de 0,015% et un NNV de 1 086.
 - La protection des personnes les plus à risque de développer une maladie grave due au VRS (personnes âgées fragiles, immunodéprimées ou vivant dans une maison de soins) est peu ou pas documentée.
 - Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès. Le profil d'innocuité doit être mieux cerné.
 - Il n'est pas possible de se prononcer sur d'éventuelles différences d'efficacité ou d'innocuité entre les deux vaccins contre le VRS.
- **Vaccination de la femme enceinte pour protéger le nourrisson (Abrysvo®)**
 - Voir *Folia de janvier 2024* (Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle).
 - Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, la vaccination maternelle a entraîné une diminution du nombre d'infections symptomatiques par le VRS chez les nourrissons dans les 180 premiers jours de vie, avec un taux de protection de 51% (toutes les infections) à 69 % (infections sévères). Les réductions absolues des risques étaient respectivement de 1,7% et 1,2%, et les *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV) de 58 et 81, respectivement.
 - L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes de décès ou d'admissions en soins intensifs dus au VRS chez les nourrissons. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination contre le VRS n'est pas documenté chez les femmes immunodéprimées et en cas de grossesse à haut risque (par exemple à haut risque d'accouchement prématuré).
 - Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes, notamment en ce qui concerne l'incidence des naissances prématurées.
- Les études sur les vaccins contre le VRS, tant chez les personnes âgées que chez les femmes enceintes, ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du VRS. Les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les *Number Needed to Vaccinate* sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'incidence habituelle des infections à VRS.
- Un suivi supplémentaire est nécessaire (et en cours) pour déterminer la durée de la protection et la nécessité d'une vaccination de rappel.
- **Remboursement (INAMI)**



- Les vaccins contre le VRS ne sont pas remboursés (situation au 15/01/2024).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- **Vaccination des adultes de plus de 60 ans**
 - Voir *Avis 9725 (septembre 2023)* (abordé dans les *Folia d'octobre 2023*).
 - Le Conseil Supérieur de la Santé conclut que la vaccination contre le VRS peut être proposée sur une base individuelle aux patients âgés de plus de 60 ans présentant au moins un facteur de risque de maladie grave due au VRS. L'avis ne recommande donc pas de vaccination généralisée de ce groupe cible. Facteurs de risque de maladie grave due au VRS tels que définis dans l'Avis du CSS:
 - maladies respiratoires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasie, maladies pulmonaires interstitielles, insuffisance respiratoire chronique);
 - insuffisance cardiaque chronique;
 - insuffisance rénale chronique;
 - diabète;
 - obésité;
 - immunodéficience, y compris les patients atteints d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne, utilisation de médicament immunosuppresseurs, transplantation d'organe solide, HCT allogénique;
 - patients institutionnalisés.
- **Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson**
 - Voir *Avis 9760 (décembre 2023)*.
 - Pour la saison de circulation du VRS 2023-2024, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) "soutient l'administration au niveau individuel du vaccin maternel à toutes les femmes dont l'accouchement est prévu avant la fin du mois de mars 2024".

Indications (synthèse du RCP)

- Arexvy®:
 - Immunisation active des adultes de 60 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
- Abrysvo®:
 - Immunisation active des adultes de 60 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
 - Protection passive des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS par la vaccination maternelle pendant la grossesse (entre la 24 et 36 semaine de grossesse).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Voir 12.1.
- Surtout réactions locales au site d'injection: le plus fréquent: douleur; moins fréquent: érythème, gonflement.
- Réactions systémiques dans les jours qui suivent la vaccination: surtout fatigue. Aussi: céphalées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fièvre.

Grossesse et allaitement

- Arexvy®: l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Abrysvo®:
 - La vaccination peut être effectuée entre la 24 et 36 semaine de grossesse (voir aussi la rubrique



“Administration et posologie”).

- Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes. Même si elle n'était pas statistiquement significative, la différence en termes de fréquence des naissances prématurées par exemple n'était pas en faveur du vaccin contre le VRS, et cela reste une préoccupation. Pour plus de détails, voir Folia de janvier 2024.

Interactions

- Voir 12.1.
- Dans le RCP d'Abrysvo®, un intervalle d'au moins 2 semaines est recommandé entre l'administration du vaccin contre le VRS et l'administration du vaccin contre la coqueluche (voir aussi la rubrique “Administration et posologie”).
- Les vaccins contre le VRS peuvent être administrés en même temps que le vaccin contre la grippe.

Précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- **Schéma de vaccination des adultes de plus de 60 ans (Arexvy® / Abrysvo®):**
 - 1 injection, par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde).
 - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie à ce jour.
- **Schéma de vaccination des femmes enceintes (Abrysvo®):**
 - 1 injection intramusculaire (intradeltaïdienne) entre la 24^e et 36^e semaine de grossesse. Compte tenu de l'intervalle d'au moins 2 semaines entre l'administration du vaccin contre la coqueluche et l'administration du vaccin contre le VRS, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre le VRS entre les semaines 28 et 36 de la grossesse.
 - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

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).

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	
Vaccination inexistante ou incertaine	Primovaccination complète	Primovaccination complète + immunoglobulines spécifiques	
Primovaccination incomplète	Compléter le schéma de vaccination	Compléter le schéma de vaccination + immunoglobulines spécifiques	
Primovaccination complète			
- Dernière vaccination < 5 ans	—	—	
- Dernière vaccination > 5	—	1 dose du vaccin	



ans et < 10 ans			
- Dernière vaccination > 10 ans et < 20 ans	1 dose du vaccin	1 dose du vaccin + immunoglobulines spécifiques	
- Dernière vaccination > 20 ans	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle + immunoglobulines spécifiques	

Plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes (écharde de bois ou épines), plaies contaminées par de la terre ou des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures

Vaccin tétanos-diphthérie-coqueluche: 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'une 3 injection 6 à 12 mois plus tard

Immunoglobulines spécifiques: voir 12.2.4.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination protège contre le tétanos, une maladie potentiellement très grave, causée par la toxine tétanique produite par *Clostridium tetani*. Des vaccinations de rappel régulières sont nécessaires pour assurer une protection durable.
- En cas de plaies à risque de tétanos (plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes par écharde de bois ou épines, plaies contaminées par de la terre ou des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures), il est recommandé d'administrer des doses de vaccin supplémentaires (et éventuellement des immunoglobulines spécifiques), en fonction du statut vaccinal: voir *Tableau 12c*.

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*.
- Pendant la grossesse, primovaccination contre le tétanos en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure (CSS, Avis 8754, 2020).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir le tétanos, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant une valence tétanique, voir
 - 12.1.3.3.
 - 12.1.3.4.
 - 12.1.3.5.
 - 12.1.3.6.
 - 12.1.3.7.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Réactions locales telles qu'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.



- 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.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le CSS recommande explicitement la primovaccination contre le tétanos pendant la grossesse en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
 - 2 injections à 4-6 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième injection 6 à 12 mois plus tard.
 - un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis* est utilisé: voir 12.1.3.3.
- Femmes enceintes qui n'ont pas de preuve de vaccination antérieure: 2 vaccinations pendant la grossesse et une vaccination de rappel pendant le post-partum.
- Vaccination de rappel contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
 - 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 (voir plus haut).
 - Les vaccinations de rappel doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: voir 12.1.3.3.
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir CSS, *Avis 9111 (2013)*.
- 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Chez les enfants de moins de 13 ans, 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) afin de réduire le risque de réactions généralisées.**

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.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence diphtérie, voir
 - 12.1.3.3.
 - 12.1.3.4.
 - 12.1.3.5.
 - 12.1.3.6.
 - 12.1.3.7.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Érythème parfois douloureux 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*].
- Parfois de la fièvre et un malaise. Chez le jeune enfant, les réactions généralisées au vaccin contre la diphtérie sont rares.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Une vaccination de rappel est en principe administrée tous les 10 ans. Les vaccinations de rappel à partir de l'âge de 13 ans doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: voir 12.1.3.3.
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir *CSS, Avis 9111 (2013)*.

12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche

Seul le vaccin à base d'antigènes purifiés (vaccin dit "acellulaire") est disponible, toujours en combinaison avec d'autres vaccins (voir 12.1.3.).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La coqueluche est particulièrement dangereuse pour les nourrissons de moins de 6 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines, y compris chez les prématurés).
- Vaccination pendant la grossesse et vaccination "cococon"
 - Pour protéger le jeune nourrisson dès ses premiers mois de vie, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. La vaccination se fait à



chaque grossesse et de préférence entre les semaines 24 et 32 (mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse). Des études observationnelles montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80%) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès) [voir *Folia de décembre 2022*].

- Si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, le CSS recommande de la vacciner peu après l'accouchement, ainsi que l'entourage proche du nourrisson (vaccination « cocoon »). En effet, les adolescents et les adultes constituent une source importante d'infection par *Bordetella pertussis* pour les enfants n'ayant pas (encore) été complètement vaccinés.
- La vaccination de la mère pendant la grossesse paraît plus efficace pour protéger les jeunes nourrissons que la vaccination « cocoon », et elle est plus facile à mettre en œuvre [voir *Folia de décembre 2022*].
- Lorsque les adolescents et les adultes font une coqueluche, elle est généralement asymptomatique ou associée à de légers symptômes. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection (voir *BAPCOG 11.5.2.12*).
- Chez les adultes et les adolescents à partir de 13 ans, on utilise un vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis*.

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.*). Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9110, 2014), cliquez *ici*.
- Vaccination d'adultes pour la protection des jeunes nourrissons (Avis 8754, 2020):
 - vaccination de rappel des femmes enceintes à chaque grossesse (entre la 24 et la 32 semaine, mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse);
 - en l'absence de vaccination de rappel pendant la grossesse: vaccination en post-partum immédiat chez la mère et vaccination de rappel unique des adultes qui entrent en contact avec le nourrisson (vaccination « cocoon »).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la coqueluche, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Vaccination pendant la grossesse: prévention de la coqueluche chez le nourrisson.
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence coqueluche, voir
 - 12.1.3.3.
 - 12.1.3.4.
 - 12.1.3.5.
 - 12.1.3.7.

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.
- Forte fièvre, épisodes d'hypotonie, convulsions (avec ou sans fièvre) (rare).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le Conseil Supérieur de la Santé



recommande la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes enceintes, entre la 24 et la 32 semaine de grossesse: voir les rubriques "Positionnement" et "Avis du Conseil Supérieur de la Santé".

- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Le rapport bénéfique/risque de la vaccination doit être soigneusement évalué si, lors d'une vaccination antérieure contre la coqueluche, une forte fièvre, une hypotonie ou des pleurs persistants se sont manifestés dans les 48 heures suivant la vaccination, ou si des convulsions (avec ou sans fièvre) sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Administration et posologie

- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: 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.).
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir CSS, *Avis 9111 (2013).*

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. Le vaccin monovalent n'est plus disponible en Belgique. Il existe cependant des vaccins combinés contenant Hib (voir 12.1.3.7.).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination vise à prévenir les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites.
- La plupart des infections graves surviennent avant l'âge de 18 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines). Au-delà de l'âge de 2 ans, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre Hib uniquement chez les enfants à risque d'infections invasives (asplénie, immunodéficience). A partir de l'âge de 5 ans, la vaccination contre Hib n'a plus d'intérêt, sauf chez certains patients immunodéprimés et les patients aspléniques [voir *Avis CSS, Avis 9158 (2019)*]. Lorsque le vaccin monovalent (Act Hib®) doit être utilisé, et non le vaccin hexavalent, il est possible de l'importer de l'étranger (voir *Intro.2.10.15.*).
- Le vaccin ne protège pas contre les infections des voies respiratoires causées par les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre *Haemophilus influenzae* type b fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir les infections invasives dues à Hib, en primovaccination ou en rappel (voir aussi 12.1.3.7.).

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.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à *Haemophilus influenzae* type b doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des nourrissons: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination après l'âge de 12 mois: une seule dose suffit chez les personnes immunocompétentes.

12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques

Trois types de vaccins méningococciques sont disponibles en Belgique:

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- L'incidence des infections invasives à méningocoque est faible, mais la morbidité et la mortalité sont importantes. Le risque d'une infection à méningocoque existe à tout âge, mais il est le plus important chez les jeunes enfants et les adolescents.
- Contrairement aux autres types de méningocoques, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique conjugué pour le **méningocoque B**, ce qui constitue un inconvénient pour l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque B.
- **Vaccins contre le méningocoque de sérogroupe B**
 - Les vaccins contre le méningocoque B n'ont aucun effet sur le portage oro-pharyngé, et donc aucun effet sur la transmission, et n'assurent pas l'immunité de groupe.
 - Il existe un vaccin qui peut être utilisé dès l'âge de 2 mois (Bexsero®) et un vaccin qui peut être utilisé à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).
 - Bexsero® protège partiellement le nourrisson vacciné contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B. La protection perdure vraisemblablement pendant 2 ans [voir *Folia d'août 2023*].
 - Trumenba®, l'autre vaccin contre le méningocoque B, ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 10 ans [voir *Informations récentes dans les Folia d'octobre 2019*].
 - Il n'y a pas d'études comparatives entre Bexsero® et Trumenba®.
 - Compte tenu des incertitudes quant à l'ampleur de l'efficacité et la durée de protection de cette vaccination contre une maladie très grave mais rare, la question de la vaccination reste un dilemme. Le rapport coût-efficacité doit également être pris en considération: voir *Folia d'août 2023*.
 - La vaccination contre le méningocoque B ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base du Conseil Supérieur de la Santé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé").
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque de sérogroupe C**



- Les vaccins contre le méningocoque de sérotype C induisent une bonne réponse immunitaire, même chez les très jeunes enfants, et induisent une immunité de groupe.
- La durée exacte de protection n'est pas connue, mais certaines données indiquent que l'immunité diminue à l'adolescence.
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque des sérotypes A, C, W, et Y**
 - Les vaccins contre le méningocoque des sérotypes A, C, W, et Y induisent une bonne réponse immunitaire.
 - La durée exacte de protection n'est pas connue. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge. Chez les personnes vaccinées avec Nimenrix® à l'âge de 11 ans ou plus, une réponse immunitaire persistant pendant 10 ans a été constatée.
 - La vaccination contre les méningocoques ACWY figure dans le calendrier vaccinal de base du Conseil Supérieur de la Santé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé").
- **Vaccination des contacts d'un cas index** atteint d'une maladie invasive à méningocoques (vaccination post-exposition, par exemple dans les écoles ou les clubs sportifs):
 - Pour la mise en œuvre de la vaccination post-exposition, il est recommandé de demander conseil auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (*région Wallonne (AVIQ), Bruxelles Capitale*); *Communauté flamande*.
 - Pour les recommandations sur l'antibioprophylaxie et la vaccination éventuelle des contacts: *site web de la Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ) et site Web de la Communauté flamande*.
- **Voyages** [voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*):
 - La méningite à méningocoque est endémique dans les régions subsahariennes. La vaccination contre les méningocoques A,C,W et Y est recommandée chez les personnes qui voyagent pendant la période sèche (de fin décembre à fin juin) dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui y entrent en contact étroit avec la population locale (p.ex. voyages en transports en commun) ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes présentant une dysfonction splénique (p.ex. en cas de drépanocytose).
 - Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque (à partir de l'âge de 2 ans).
- **Remboursement (INAMI) et distribution (communautés)** [situation au 01/01/2024].
 - Les vaccins contre le méningocoque ne sont pas remboursés.
 - Nimenrix® (vaccin contre le méningocoque des sérotypes ACWY) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Dans son avis de juillet 2019 (*Avis 9485*, avec discussion dans les *Folia d'octobre 2019*), le Conseil Supérieur de la Santé recommande de remplacer le vaccin contre le méningocoque de sérotype C par le vaccin contre les méningocoques A, C, W et Y et d'administrer également 1 dose du vaccin contre les méningocoques A, C, W et Y à l'âge de 15-16 ans. C'est surtout une protection supplémentaire contre les sérotypes W et Y qui est visée.
- Le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande pas la vaccination systématique avec le vaccin contre le méningocoque de sérotype B (*CSS, Avis 9485, 2019*). Le CSS indique que la vaccination peut être envisagée "individuellement" chez les enfants de 2 mois à 5 ans et les adolescents de 15 à 19 ans. Les arguments contre la vaccination systématique des nourrissons sont le faible rapport coût-efficacité (vaccin coûteux et maladie rare) et l'absence d'immunité de groupe. La vaccination est toutefois recommandée dans les groupes à risque (personnes présentant une asplénie et certaines autres formes d'immunodéficience).

Indications (synthèse du RCP)

- **Vaccins contre le méningocoque de sérotype B:** immunisation active pour la prévention contre les



maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (Bexsero®) ou à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).

- **Vaccins contre le méningocoque de sérotype C:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype C chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- **Vaccins contre le méningocoque des sérotypes A, C, W et Y:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype A, C, W et Y chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou à partir de l'âge de 2 ans (Menveo®).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection: très fréquent.
- Fièvre, céphalées, myalgies, rash, somnolence et irritabilité, diarrhée, nausées: fréquent. L'incidence de la fièvre augmente lorsque Bexsero® est administré en même temps que d'autres vaccins chez les jeunes enfants.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à méningocoques doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.
- Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagée en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoque. On demandera à ce sujet l'avis des services compétents. Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, voir *site Web de la Région wallonne (AVIQ)* et *site Web de Bruxelles-Capitale*. Voir *site Web de la Communauté flamande*.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Vaccin méningococcique C: primovaccination chez les enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Vaccin méningococcique A, C, W, Y:
 - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 6 semaines pour Nimenrix®; à partir de 2 ans pour Menveo®.
 - Primovaccination des enfants selon l'avis du CSS (pour remplacer le vaccin monovalent contre le méningocoque de sérotype C): 1 dose à l'âge de 15 mois; dose de rappel à l'âge de 15 à 16 ans.
 - Dans le cadre de voyages (voir *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*):
 - Enfants à partir de 1 an et adultes: 1 injection, au moins 10 jours avant le départ (dans certains cas d'immunodépression, 2 doses sont recommandées).
 - Enfants de moins de 1 an:
 - enfant de 6 semaines à 6 mois: 2 doses à 2 mois d'intervalle;
 - enfant de 6 mois à 1 an: 1 dose;



- en cas de vaccination avant l'âge de 1 an, un rappel doit être administré à l'âge de 1 an, au moins 2 mois après la dernière dose;
- En cas d'exposition persistante, un rappel de vaccination est recommandé.
- Si un vaccin monovalent contre le méningocoque C a été administré préalablement, le vaccin contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y ne peut être administré qu'après un intervalle d'au moins deux semaines.
- Vaccin méningococcique B (ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base).
 - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 2 mois pour Bexsero®; à partir de 10 ans pour Trumenba®.
 - Nourrissons < 1 an (schéma préférentiel du CSS): 1 dose à 8 semaines, 2 dose à 16 semaines, suivie d'une vaccination de rappel à l'âge de 11 à 14 mois. En cas de co-administration avec un vaccin du calendrier vaccinal de base, l'administration prophylactique de paracétamol peut être envisagée.
 - Adolescents (15-19 ans) et groupes à risque: deux injections à au moins 1 mois d'intervalle (Bexsero®) ou 6 mois d'intervalle (Trumenba®); une dose de rappel est à envisager chez les personnes des groupes à risque.

12.1.2.6. Vaccin contre les infections à pneumocoques

Il existe deux types de vaccins contre les infections à pneumocoques:

- un vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23),
- des vaccins polysaccharidiques conjugués contre 13 (PCV13), 15 (PCV15) ou 20 (PCV20) types de pneumocoques. Le vaccin PCV10 n'est plus disponible depuis janvier 2022.

Positionnement

- Voir 12.1.
- Les vaccins antipneumococciques non conjugués induisent généralement une réponse immunitaire moins forte, et probablement moins protectrice, que les vaccins conjugués.
- Adultes [voir Folia de novembre 2022]
 - Les adultes à haut risque de développer une infection sévère à pneumocoque (notamment les patients immunodéprimés) constituent le groupe cible prioritaire pour la vaccination. Dans d'autres groupes cibles à risque beaucoup plus faible, comme les plus de 65 ans en bonne santé, il convient d'évaluer les bénéfices en fonction des risques et du coût, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.
 - Il n'existe toujours pas de données issues d'études cliniques rigoureuses concernant la protection des adultes à haut risque de développer une infection grave à pneumocoque et la protection des patients présentant une comorbidité importante, pour aucun vaccin antipneumococcique.
 - Chez les personnes âgées sans comorbidité importante, une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (y compris la bactériémie) a été observée avec le PPV23 et le PCV13 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.
 - Le PCV15 et le PCV20 n'ont pas fait l'objet d'études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques. Le PCV15 est aussi immunogène que le PCV13 vis-à-vis des sérotypes communs. Le PCV20 est aussi immunogène que le PCV13 et le PPV23 vis-à-vis des sérotypes communs, excepté pour le sérotype 8: la réponse immunitaire au sérotype 8 (*prédominant en Belgique en 2021*) était plus faible avec le PCV20 qu'avec le PPV23 et n'a pas atteint la limite de "non-infériorité".
- Enfants [voir Folia de mars 2023]
 - La vaccination des nourrissons et enfants par le vaccin polysaccharidique conjugué PCV13 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.
 - Les trois vaccins polysaccharidiques conjugués (PCV13, PCV15 et PCV20) sont autorisés pour les nourrissons, les enfants et les adolescents.



- Le PCV15 a suscité une réponse immunitaire non inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs (bien que globalement la réponse immunitaire était numériquement légèrement inférieure avec le PCV15 par rapport au PCV13), et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les deux sérotypes uniques au PCV15. Malheureusement, il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15 et le PCV20.
- Le PCV20 a suscité une réponse immunitaire inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs, et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les sérotypes propres au PCV20. La réponse immunitaire inférieure pour les sérotypes communs pourrait avoir un impact sur la durée de protection. Le PCV20 (schéma 3+1) nécessite une dose supplémentaire par rapport au PCV13 et au PCV15 (schémas 2+1). Pour le PCV20 la balance bénéfico-risque du schéma habituel 2+1 a été estimée défavorable (efficacité insuffisante). [Voir Folia d'avril 2024]
- Malheureusement, il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15 et le PCV20.
- 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. En raison d'une augmentation du nombre d'infections invasives à pneumocoques causées par le sérotype 19A chez les jeunes enfants, le PCV10 a été remplacé par le PCV13 dans le calendrier vaccinal de base en 2019 [voir Folia d'août 2019], et le calendrier vaccinal des enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques a été adapté en 2021 (voir rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la Santé »).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/04/2024].
 - Prevenar 20® (PCV20, auparavant Apexnar®) est remboursé sous certaines conditions chez des adultes dans certains groupes à risque (cliquez sur le symbole au niveau de la spécialité). La mention "régime du tiers payant applicable" sur la prescription est suffisante pour obtenir le remboursement. Les autres vaccins antipneumococciques ne sont pas remboursés.
 - Prevenar 13® (PCV13) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Adultes
 - CSS, *Avis 9674, septembre 2022*
 - La vaccination antipneumococcique est recommandée dans les groupes suivants:
 - adultes à risque accru d'infection pneumococcique (16 à 85 ans): patients immunodéprimés, patients présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une drépanocytose ou une hémoglobinopathie, une fuite du liquide céphalo-rachidien, ou porteurs d'un implant cochléaire;
 - adultes présentant une comorbidité (50 à 85 ans): affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, maladies neuromusculaires chroniques avec risque de pneumopathie par fausse déglutition, diabète, abus d'alcool, tabagisme;
 - adultes en bonne santé de 65 à 85 ans.
 - Au-delà de l'âge de 85 ans, la vaccination antipneumococcique peut être envisagée sur une base individuelle (manque de données d'efficacité).
- Enfants
 - La vaccination contre les infections à pneumocoques fait partie du calendrier vaccinal de base. Chez les nourrissons et les enfants, le PCV13 est utilisé dans les deux communautés: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 - Suite à l'extension d'indication du PCV15 aux enfants et adolescents, le CSS conclut que le PCV13 et le PCV15 sont des options équivalentes pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre le pneumocoque (CSS, *Avis 9746, janvier 2023*). La prévention des infections invasives à pneumocoque chez le jeune enfant est l'objectif principal de cette vaccination. Le sérotype 19A,



présent dans les deux vaccins, est pour l'instant la principale cause d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans. Une proportion significative de sérotypes non présents dans le PCV13 et le PCV15 est également responsable de ces infections invasives.

- Le CSS n'a pas encore rendu d'avis sur l'utilisation du PCV20 chez les nourrissons et les enfants (situation au 1 avril 2024).
- Des calendriers de vaccination spécifiques sont proposés pour les enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques: voir l'avis du CSS (*Avis 9600, 2021*). On distingue les enfants à « haut risque » et les enfants à « risque modéré » (*voir rubrique « Administration et posologie »*).

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin antipneumococcique non conjugué (PPV23): 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 (PCV13, PCV15, PCV20): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les nourrissons à partir de 6 semaines, les enfants, les adolescents et les adultes.

Contre-indications

- *Voir 12.1.*

Effets indésirables

- Érythème, induration et douleur au site d'injection (fréquents).
- Fièvre, douleurs musculaires ou articulaires.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- *Voir 12.1.*

Précautions particulières

- La revaccination avec le PPV23, après une administration antérieure de PPV23, ne peut être effectuée qu'au plus tôt après trois ans, afin de limiter le risque de réactions locales et systémiques.
- 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** (Avis CSS, septembre 2022, voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la Santé » pour plus de détails sur les groupes cibles)
 - Primovaccination
 - Schéma préférentiel dans tous les groupes cibles: 1 dose de PCV20.
 - Schéma alternatif: 1 dose de PCV15 suivie d'une dose de PPV23 à un intervalle de
 - au moins 8 semaines chez les adultes à risque accru d'infection pneumococcique et les adultes présentant une comorbidité,
 - au moins 1 an chez les personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans.



- « Schéma de second choix » dans le groupe cible des « personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans »: 1 dose de PPV23.
- Revaccination:
 - Adultes à risque accru d'infection pneumococcique: 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
 - Adultes présentant une comorbidité: 1 dose de PPV23 une seule fois 5 ans après la primovaccination. En cas de comorbidité sous-jacente grave, une dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée.
 - Personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans: aucune revaccination n'est recommandée.
- Chez les personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé, il est recommandé d'administrer 1 dose de PCV20, puis d'administrer le PPV23 pour la(les) revaccination(s) éventuelle(s).
- Chez les personnes ayant déjà été vaccinées avec le PCV13 par le passé, seul le PPV23 est recommandé (revaccination(s)).
- Si l'on décide de vacciner une personne âgée de plus de 85 ans, le CSS recommande le schéma proposé pour les « personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans ».
- **Enfants (Avis CSS)**
 - **Enfants sans risque accru.** Le schéma de primovaccination est le même pour le PCV13 et le PCV15
 - Nourrissons: 3 doses (2+1), à l'âge de 8 semaines, 16 semaines et 12 mois (voir aussi *Tableau 12a dans 12.1.*).
 - Prématurés (< 37 semaines): 4 doses (3+1), à l'âge de 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines et 12 mois.
 - **Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques**, avec une distinction entre enfants à « haut risque » (c.-à-d. les enfants présentant une immunodépression, une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une fuite de liquide céphalo-rachidien ou porteurs d'un implant cochléaire) et les enfants à « risque modéré » (p.ex. les enfants présentant une maladie cardiaque chronique, une pneumopathie chronique, une maladie rénale ou hépatique chronique):
 - Enfants à risque accru, âgés de 2 à 12 mois: schéma vaccinal de base (PCV13) + 1 dose de rappel avec PCV13 au moins 8 semaines après l'âge d'un an (seulement chez les enfants à « haut risque ») + 1 dose de PPV23 après l'âge de 2 ans.
 - Enfants à risque accru, âgés de plus d'un an: des schémas spécifiques sont proposés en fonction des vaccinations antipneumococciques antérieures et en fonction du niveau de risque (« haut risque » ou « risque modéré »).
 - Une vaccination de rappel avec le PPV23 tous les 5 ans est recommandée chez les enfants à « haut risque ».

12.1.2.7. Vaccin contre la tuberculose (BCG)

Vaccin à base de bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Il existe très peu d'indications pour la vaccination BCG en Belgique, qui doit être administrée avant l'âge de 5 ans (voir rubrique "Avis du Conseil supérieur de la santé"). La vaccination BCG confère aux nouveau-nés et aux enfants une protection de 50 à 70% contre le développement de toutes les formes de tuberculose et de 75 à 90% contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire, pendant 10 ans. Le vaccin ne confère aucune protection ou une protection très limitée chez l'adulte.
- Les bactéries contenues dans le vaccin ne sont pas transmissibles.
- Voyages: la vaccination BCG du voyageur ordinaire n'est pas indiquée [voir *Wanda for doctors (Tuberculosis)* et *Folia de mai 2019*].



Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir Avis 8821, 2013.
- La vaccination est à envisager chez les enfants de moins de 5 ans faisant un voyage prolongé dans des régions fortement endémiques, p.ex. lorsqu'un enfant d'immigrés part fréquemment ou pour une assez longue durée vers le pays d'origine (voir *Wanda for doctors (Tuberculosis)*).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la tuberculose.

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en 12.1.)
- Infections aiguës ou chroniques, y compris infections tuberculeuses.
- 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

- **Grossesse:**
 - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débiter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
 - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'inflximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'inflximab du nourrisson sont indétectables.
- **Allaitement:** les données sont insuffisantes pour effectuer une évaluation des risques. Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

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.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. *rubrique « Précautions particulières »* et *Folia de mars 2021*].



Administration et posologie

- Voir 12.1.
- L'administration se fait par voie intradermique stricte.
- Une seule administration.
- 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 *Intro.2.10.15.*].

12.1.2.8. Vaccin contre la fièvre typhoïde

Un seul type de vaccin est disponible en Belgique: le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire. Le vaccin oral avec des bactéries vivantes atténuées n'est plus disponible depuis avril 2021.

Positionnement

- Pour des informations générales (notamment sur les vaccinations de base), voir 12.1.
- La protection apparaît à partir de la troisième semaine après la vaccination, et persiste environ 3 ans.
- La protection n'est pas complète (60-70%). Des mesures générales d'hygiène sont donc extrêmement importantes.
- Voyages: la vaccination est spécialement recommandée pour les voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Népal) [voir *Wanda for doctors: Typhoid fever et Typhoid fever vaccination et Folia de mai 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre typhoïde causée par *S. typhi*, à partir de l'âge de 2 ans.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies et réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Le vaccin doit être conservé au réfrigérateur.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Adultes et enfants à partir de l'âge de 2 ans: 1 injection, au moins 14 jours avant le départ.



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. Le vaccin n'est plus disponible depuis juillet 2021.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- 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*. L'Organisation Mondiale de la Santé considère que la vaccination anticholérique a une place dans les zones où le choléra est endémique, lors des crises humanitaires associées à un risque de choléra et pendant les flambées épidémiques de choléra, mais toujours parallèlement à d'autres mesures préventives et stratégies de lutte [Note de synthèse de l'OMS – août 2017].
- Voyages: la vaccination contre le choléra n'est pas indiquée chez le voyageur ordinaire [voir Folia de mai 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* sérotype O1 chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans.

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

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

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'hydrogencarbonate préparée à partir des granulés effervescents joints à la suspension.

12.1.3. Vaccins combinés

12.1.3.1. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, voir 12.1.1.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, voir 12.1.1.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, voir 12.1.1.4..
- Les vaccins monovalents n'étant plus disponibles, le vaccin combiné est administré à tous les âges où la vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole est indiquée.
- Nourrissons et enfants: la vaccination rougeole-rubéole-oreillons est incluse dans le calendrier vaccinal de base: voir *Tableau 12a*.
- Adultes:
 - personnes nées après 1970 qui n'ont pas été vaccinées ou n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin dans leur enfance : la vaccination RRO est recommandée [*Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage*].
 - personnes nées avant 1970: ces personnes sont considérées comme immunisées parce que ces maladies étaient endémiques en Belgique avant 1970.
 - femmes ayant un désir de grossesse, voir 12.1.1.4..
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause de la valence rougeole) [CSS, *Avis 9158 (2019) Patients ID et vaccination*].
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
 - Les vaccins rougeole-rubéole-oreillons sont remboursés par l'INAMI (en catégorie b).
 - M.M.R. VaxPro® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.
 - M.M.R. VaxPro® est également mis à disposition gratuitement par les communautés dans certains groupes cibles d'adultes: voir *Tableau 12b*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a*, dans 12.1.).
- Voir aussi 12.1.2., 12.1.3. et 12.1.4.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole et les oreillons chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de l'âge de 9 mois).

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en 12.1.).
- 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.
- Adénopathie (rare).
- Inflammation des parotides.
- Thrombocytopénie et purpura: très rare.
- Le test tuberculinique peut être atténué ou être négatif jusqu'à six semaines après la vaccination.



Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
 - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
 - Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
 - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Être attentif au fait que la fièvre peut survenir tardivement.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et Folia de mars 2021].

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.
- Lorsqu'un enfant a reçu une vaccination précoce avant l'âge recommandé de 12 mois, p.ex. dans le cadre d'un voyage, cela ne compte pas comme vaccination de base. L'enfant doit recevoir une vaccination définitive à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination précoce), puis suivre le schéma de vaccination classique.
- Lorsque la vaccination est indiquée chez un adulte (p.ex. chez un adulte n'ayant jamais eu la rougeole et n'ayant pas été vacciné contre la rougeole): 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle; lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.

12.1.3.2. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, voir 12.1.1.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, voir 12.1.1.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, voir 12.1.1.4..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la varicelle, 12.1.1.9.1..
- Les indications de ce vaccin combiné sont limitées pour les raisons suivantes:



- Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. Par conséquent, la vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d'enfants, adolescents et adultes (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé" dans 12.1.1.9).
- Par ailleurs, avec le vaccin combiné, le risque de réactions locales et de convulsions fébriles est plus élevé qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle (voir la rubrique "Effets indésirables").
- Une protection optimale contre la varicelle nécessite deux injections à un intervalle de 4 à 6 semaines. L'administration de deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à un tel intervalle conduit inutilement à deux expositions aux composants "rougeole-oreillons-rubéole" en peu de temps.
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause des valences rougeole et varicelle) [CSS, *Avis 9158 (2019) Patients ID et vaccination*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir les points 12.1.1.2., 12.1.1.3., 12.1.1.4. et 12.1.1.9.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de 9 mois).

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir rubrique "Grossesse et allaitement").
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "Précautions particulières" en 12.1.).

Effets indésirables

- Réactions locales au site d'injection: plus fréquentes qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle.
- Risque accru de convulsions fébriles après administration de la première dose du vaccin combiné chez les enfants de 12 mois à 12 ans, par rapport à une administration simultanée, à des sites d'injection distincts, du vaccin rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
 - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
 - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été vaccinée pendant la période d'allaitement. Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle avec le vaccin RRO.
 - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.



Interactions

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique "Précautions particulières" et Folia de mars 2021].

12.1.3.3. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (adolescent 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Les vaccins individuels et le vaccin tétanos-diphtérie ne sont plus disponibles en Belgique. Par conséquent, ce vaccin combiné est administré à toutes les personnes âgées de plus de 13 ans lorsque la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche est requise.
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel. Chez les enfants de moins de 13 ans, il est préférable d'utiliser d'autres vaccins, contenant une quantité non réduite d'antigènes, en particulier pour la primovaccination.
- Voir *Tableau 12c.* concernant la vaccination contre le tétanos en cas de blessure.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Boostrix® est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**¹ au niveau de la spécialité).
 - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a.*
 - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains groupes cibles d'adultes: voir *Tableau 12b.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.
 - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 4 ans, mais voir rubrique "Positionnement").
 - Pour la primovaccination ou pour compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

Contre-indications

- Voir 12.1.



Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

12.1.3.4. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (adolescent 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel. Chez les enfants de moins de 13 ans, d'autres vaccins, contenant une quantité non réduite d'antigènes, sont de préférence utilisés pour la vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite, en particulier pour la primovaccination.
- Les vaccins individuels contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, et le vaccin tétanos-diphtérie, ne sont plus disponibles en Belgique.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
 - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 3 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").
 - Pour la primovaccination ou compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Ce vaccin est destiné aux enfants de moins de 13 ans. A partir de l'âge de 13 ans, d'autres vaccins sont utilisés, contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).
- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
 - Primovaccinations.
 - Vaccination de rappel des enfants de moins de 13 ans.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- 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].

12.1.3.6. Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (adolescent 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel (même si la primovaccination ne figure pas parmi les indications du RCP). Chez les enfants de moins de 13 ans, d'autres vaccins, contenant une quantité non réduite d'antigènes, sont de préférence utilisés pour la vaccination diphtérie-tétanos, en particulier pour la primovaccination.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1. et 12.1.2.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la polio:
 - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 6 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").



Contre-indications

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre Hib, voir 12.1.2.4..
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, voir 12.1.1.7..
- 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.
- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
 - Hexyon® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.
 - Vaxelis® est mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. et 12.1.1.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives par Hib:
 - Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants.

Contre-indications

- Voir 12.1.

12.1.3.8. Vaccin combiné hépatite A + 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

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite A, voir 12.1.1.6..
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, voir 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).
- Ce vaccin combiné n'est pas adapté pour la vaccination après un contact avec un patient atteint d'hépatite A (prophylaxie post-exposition): il contient une dose trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.
- Remboursement (situation au 01/01/2024):
 - 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"].
 - Le vaccin n'est pas remboursé par l'INAMI.
- Voyages: lorsque la protection contre l'hépatite A et l'hépatite B est indiquée. Si le vaccin combiné est utilisé, au moins 2 doses sont nécessaires avant le départ, car ce vaccin ne contient que la moitié de la dose d'antigène du virus de l'hépatite A [voir 12.1.1.6., 12.1.1.7., *Wanda for doctors (Hepatitis A et Hepatitis B)*, et *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans (Twinrix Adult®) et chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 15 ans (Twinrix Paediatric®).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

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.
- Dans le cadre d'un voyage: pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ.
- 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. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes 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).

12.1.3.9. Vaccins antibactériens divers

L'efficacité de ces produits n'est pas prouvée. Les données actuelles ne justifient pas leur utilisation.

12.2. Immunoglobulines

Ces immunoglobulines, préparées à partir de plasma humain, contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG), les anticorps les plus réactifs. Elles contiennent aussi des IgA, des IgM et d'autres protéines plasmatiques,



en petites quantités.

Les *immunoglobulines humaines polyvalentes*, appelées aussi immunoglobulines humaines normales, 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

En raison d'une pénurie de plasma, la disponibilité des immunoglobulines est limitée. L'AFMPS a émis des recommandations afin de limiter les conséquences de cette pénurie: voir *Bon à Savoir de mai 2019*, et voir *recommandations de l'AFMPS* (mise à jour du 21/12/2021) et *Folia de mai 2022*.

Positionnement

- L'effet protecteur des immunoglobulines ne persiste que quelques mois, parfois quelques semaines seulement.
- La prévention en post-exposition de l'hépatite A peut reposer sur la vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines. Les immunoglobulines contre l'hépatite A n'étant plus disponibles en Belgique, seule la vaccination (voir 12.1.1.6.) est recommandée (voir *Wanda for doctors, Recommandations Wallonie-Bruxelles, Recommandations en Flandre, Avis CSS 8815*). En présence d'une maladie hépatique pré-existante, le risque d'hépatite A fulminante augmente et certains guidelines préconisent alors l'administration d'immunoglobulines. Celles-ci devront toutefois être importées de l'étranger (voir *Recommandations en Flandre*).

Indications (synthèse du RCP)

Les RCP doivent être consultés pour les indications spécifiques de chaque spécialité. Les indications principales sont:

- 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

- La prise d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants. Il peut être souhaitable, dans ce cas, de différer la vaccination.

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.
- Certaines préparations d'immunoglobulines sont administrées en perfusion en cas d'infections très sévères chez des patients présentant un déficit congénital ou acquis en immunoglobulines, lorsqu'un effet rapide est souhaité.



12.2.2. Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B

Positionnement

- Les spécialités disponibles en Belgique ont pour seule indication dans le RCP la prévention d'une réinfection dans le cadre d'une transplantation hépatique pour insuffisance hépatique secondaire à une hépatite B. Ils ne peuvent être utilisés que pour cette indication.
- Pour les deux indications mentionnées ci-dessous, il faut importer des spécialités de l'étranger [voir *Intro.2.10.15.*]. A l'étranger, certaines spécialités sont autorisées dans ces indications.
 - En cas de contact avec l'antigène HBs chez une personne non vaccinée: les immunoglobulines spécifiques anti-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 anti-hépatite B après une piqûre accidentelle doit être évaluée individuellement (*Avis CSS 8429*).
 - Chez les nouveau-nés de mère positive pour l'antigène HBs, les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont administrées dans les 12 heures suivant la naissance, simultanément au vaccin contre l'hépatite B (à des sites différents) (*voir 12.1.1.7.*). Dans cette indication, la spécialité importée peut être remboursée sous certaines conditions.

12.2.3. Immunoglobulines spécifiques contre la rage

En Belgique, les immunoglobulines contre la rage sont seulement disponibles auprès de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT). L'IMT peut être consulté par téléphone: cliquez *ici* pour obtenir les coordonnées pendant et en dehors des heures de bureau. Pour plus d'informations: voir *Wanda for doctors* et *Folia de novembre 2017*.
Pour le vaccin contre la rage, voir *12.1.1.8*.

12.2.4. Immunoglobulines spécifiques contre le tétanos

Positionnement

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande ces immunoglobulines en prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez des personnes non immunisées ou ayant un statut immunitaire incertain (*Avis CSS 8819*). Une immunisation active avec l'anatoxine tétanique doit être administrée simultanément (*voir Tableau 12c. dans 12.1.2.1.*).
- Pour le traitement du tétanos déclaré, ces immunoglobulines sont administrées à fortes doses.
- 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 *Intro.2.10.15.*]. Les immunoglobulines antitétaniques sont également disponibles dans les services d'urgence des hôpitaux.

12.2.5. Immunoglobulines spécifiques anti-CMV

Positionnement

- Ces immunoglobulines sont indiquées dans le RCP en prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

12.2.6. Immunoglobulines anti-D

Les immunoglobulines anti-D sont des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène Rhésus D des érythrocytes humains. Elles sont extraites du plasma de donneurs Rhésus D (Rh D) négatifs immunisés.



Positionnement

- Les immunoglobulines anti-D sont utilisées pour prévenir la production d'anticorps anti-Rh D chez les femmes Rhésus D-négatives ayant un enfant Rhésus D-positif. L'objectif est de protéger, en cas de grossesse ultérieure, l'enfant Rhésus positif d'une anémie hémolytique et des complications qui y sont liées; une telle administration préventive assure une protection presque totale.
- Des immunoglobulines anti-D sont également administrées dans les 72 heures lorsque des femmes Rh négatives non enceintes pouvant encore le devenir ont reçu par erreur une transfusion de sang Rh positif.

Effets indésirables

- Légère réaction locale.
- Fièvre: rare.

Administration et posologie

- Prophylaxie chez la mère Rh D-négative: 1 dose après 26-28 semaines de grossesse, une deuxième dose dès que possible dans les 72 heures après l'accouchement.
- Prophylaxie anténatale après des complications de la grossesse ou un avortement: 1 dose dès que possible dans les 72 heures.
- Après une transfusion de sang Rh D-positif à une femme Rh D-négative: 1 dose dès que possible dans les 72 heures après la transfusion.

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
- agents antiprolifératifs : azathioprine, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique
- basiliximab
- inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine et tacrolimus
- inhibiteurs de mTOR: 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 (à l'exception du méthotrexate et de certains agents biologiques).

Positionnement

- **Les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Utilisation dans la transplantation de tissus ou d'organes
 - Le but de l'immunosuppression 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*).
 - Dans la phase initiale après la transplantation d'un organe, l'accent est mis sur une immunosuppression intensive afin de prévenir le rejet aigu. Des immunosuppresseurs sont utilisés à fortes doses ou en complément d'un traitement d'induction (par exemple avec des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou du basiliximab).
 - Le traitement d'entretien après une transplantation d'organe repose sur une bi- ou trithérapie associant des immunosuppresseurs ayant des mécanismes d'actions différents (voir Folia de juin 2023). La bi- ou trithérapie comporte souvent un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou



tacrolimus), un agent antiprolifératif (acide mycophénolique ou azathioprine), et généralement aussi des corticostéroïdes. Un inhibiteur de mTOR (évérolimus, sirolimus) peut être utilisé comme alternative.

- Le ruxolitinib, utilisé pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, est discuté en 13.2.2.11..
- Autres indications
 - L'azathioprine, la ciclosporine et l'acide mycophénolique sont aussi utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes (comprenant aussi des infections causées par la réactivation d'une infection virale latente telle que l'hépatite B, l'hépatite C, la néphropathie à virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due au virus JC).
- Risque accru de cancer (surtout cancers lymphoprolifératifs et cancers de la peau).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - **Les immunosuppresseurs sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement. Parmi les immunosuppresseurs mentionnés ici, cette contre-indication s'applique en particulier aux immunoglobulines antilymphocytaires, à l'acide mycophénolique, à l'évérolimus et au sirolimus.** En ce qui concerne les autres immunosuppresseurs (surtout l'azathioprine et la ciclosporine), des données cliniques indiquent que les bénéfices du traitement chez la mère l'emportent sur le risque limité pour l'enfant.
 - Risque théorique de tératogénicité lorsque le partenaire de la femme est traité par un immunosuppresseur. **Ce risque concerne probablement 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.

Précautions particulières

- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
 - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (*Avis 9158, 2019*). Les points d'attention de l'avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. Il est recommandé de consulter le spécialiste.
 - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.
 - **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants.

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.
- Thrombopénie sévère.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Syndrome de libération des cytokines (réaction fébrile, nausées, tachycardie).
- Troubles hématologiques (thrombopénie, leucopénie et anémie).
- Réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Les immunoglobulines antilymphocytes sont **contre-indiquées** pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.2. Azathioprine

Lazathioprine est dérivé de la 6-mercaptopurine et agit comme un antagoniste des purines.

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- Lazathioprine est aussi utilisée dans certaines maladies auto-immunes.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la mercaptopurine.
- Activité thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) très faible ou absente.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Toxicité hématologique: leucopénie, thrombocytopénie (voir rubrique "Précautions particulières").
- Augmentation possible du risque de syndrome d'activation macrophagique.
- Rare: hépatotoxicité, cholestase, pancréatite, colite, diverticulite.

Grossesse et allaitement

- Pas d'indices d'un effet tératogène. Déconseillé durant le 3^e trimestre de la grossesse en raison du risque



de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.

- 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-oxydase (allopurinol, fébuxostat).
- Le lait et les produits laitiers contiennent de la xanthine oxydase qui peut provoquer une interaction pharmacocinétique avec l'azathioprine (diminution des concentrations plasmatiques). Les comprimés ne doivent pas être administrés dans l'heure qui précède ou dans les 3 heures qui suivent la consommation de lait ou de produits laitiers.

Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP
- Le dosage de l'enzyme thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) est conseillé avant de débiter le traitement, en raison du risque accru de thrombopénie en cas de déficit en TPMT.
- Un suivi strict de la formule sanguine s'impose.
- Il est fortement recommandé de vacciner les patients non protégés contre le zona avant de débiter le traitement.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.3. Basiliximab

Le basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (antigène CD25) sur les lymphocytes T activés.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer.
- Anémie, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, augmentation de la créatinine, hypophosphatémie.
- Troubles gastro-intestinaux, hypertension, œdème périphérique.
- Rare: réactions allergiques sévères.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Pas de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.



Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.1.4. Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la calcineurine. Le pimécrolimus, un autre inhibiteur de la calcineurine, est uniquement utilisé par voie topique; il est abordé dans le chapitre 15.12.. Le tacrolimus à usage topique est également abordé dans ce chapitre 15.12..

12.3.1.4.1. Ciclosporine

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Insuffisance rénale, sauf en cas de syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale légère à modérée.
- Photothérapie par UVB ou PUVA-thérapie pour un psoriasis.
- 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 à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques (surtout leucopénie), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie.
- Néphrotoxicité, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypomagnésémie.
- Hypertension, hirsutisme, hypertrichose, acné, myalgies, crampes musculaires.
- Troubles gastro-intestinaux (y compris ulcère gastrique), hyperplasie gingivale.
- Effets neurologiques dont convulsions, paresthésies et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Rare: microangiopathie thrombotique.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- En cas d'utilisation pendant la grossesse: risque accru d'infection (surtout infection à CMV) chez le nouveau-né, suite à l'hypoplasie médullaire.

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 puissant de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan par inhibition des protéines de transport OATP1B1 et OATP1B3.



- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Les concentrations de ciclosporine dans le sang total doivent être surveillées.
- Contrôle régulier de la kaliémie (voir Intro.6.2.7), de la magnésémie, de la fonction hépatique et de la fonction rénale.
- La tension artérielle doit être contrôlée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.4.2. Tacrolimus

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- Le tacrolimus est également disponible à usage cutané dans la dermatite atopique (voir 15.12.).

Contre-indications

- Hypersensibilité aux macrolides.
- Dailiport®: aussi allergie à l'arachide ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **Le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux (y compris ulcération et perforation), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Réactions cutanées (p.ex. démangeaisons, éruption cutanée, alopecie) et rarement nécrolyse épidermique toxique.
- Dyspnée, maladies du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural.
- Douleurs (articulations, dos, extrémités), crampes musculaires.
- Hypertension, hémorragies, thromboembolie veineuse, maladie vasculaire périphérique, effets cardiaques (surtout tachycardie et coronaropathies ischémiques); rare: microangiopathie thrombotique.
- Néphrotoxicité; troubles électrolytiques, en particulier hyperkaliémie et aussi perte de magnésium et de calcium.
- Effets neurologiques: p.ex. neuropathie périphérique, convulsions et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; troubles psychiques (p.ex. insomnie, anxiété, dépression, hallucinations); acouphènes.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.



Interactions

- Le tacrolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association avec d'autres agents néphrotoxiques.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Les formulations à libération immédiate et les formulations à libération prolongée ne sont **pas interchangeable**. Des erreurs de médication ont déjà conduit à un rejet du greffon.
- Les concentrations de tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Pendant la période post-transplantation immédiate: surveillance régulière des paramètres suivants notamment: pression artérielle, ECG, contrôle sanguin (glycémie, kaliémie (voir Intro.6.2.7), fonction rénale, virus d'Epstein-Barr, ...), bilan neurologique et visuel.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.5. Imlifidase

Positionnement

- Certains patients en attente d'une greffe d'organe peuvent avoir développé des anticorps spécifiques au donneur (ASD) contre certains antigènes HLA (antigène leucocytaire humain) d'un donneur potentiel. La présence d'ASD est démontrée par un crossmatch positif. Les ASD peuvent s'être développés chez le patient "sensibilisé" à la suite d'une greffe d'organe, d'une grossesse ou d'une transfusion sanguine. Les patients fortement sensibilisés ont des anticorps dirigés contre plusieurs antigènes HLA, ce qui détermine en partie la probabilité de trouver un donneur compatible. Si des anticorps dirigés contre des antigènes HLA fréquents dans la population des donneurs sont également présents, les chances du patient de recevoir une greffe sont faibles.
- L'imlifidase est un traitement de désensibilisation pour certains patients fortement sensibilisés en vue d'une transplantation rénale. L'action de l'enzyme imlifidase consiste à abaisser les taux de DSA par le clivage spécifique des IgG permettant la transplantation.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Infection active.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Effets indésirables

- Risque accru d'infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- La grossesse est une contre-indication à la transplantation rénale.



Interactions

- Un intervalle de temps est recommandé entre l'administration de l'implifidase et les médicaments à base d'IgG humaines ou de lapin (voir SKP).

Précautions particulières

- Une prophylaxie des infections est nécessaire avant la transplantation rénale. Si la transplantation n'a pas lieu après le traitement par l'implifidase, des antibiotiques oraux prophylactiques contre les pathogènes respiratoires doivent encore être administrés pendant 4 semaines.
- Après un traitement par l'implifidase, la protection vaccinale peut être réduite jusqu'à 4 semaines.
- D'autres médicaments à base d'IgG peuvent être inactivés par l'implifidase (voir interactions).

12.3.1.6. Inhibiteurs de mTOR

Lévérolimus et le sirolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la mTOR.

12.3.1.6.1. Évérolimus

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- À fortes doses, l'évérolimus est également utilisé en oncologie: voir 13.2.2.9.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **Lévérolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles de la fonction hépatique, hyperlipidémie, diabète.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, thromboembolie veineuse, épistaxis.
- Angioœdème (surtout en cas d'association avec un IECA), acné, éruption cutanée.
- Myalgies, arthralgies, insomnie, anxiété, troubles de l'érection, troubles du cycle menstruel.
- Œdème périphérique, perturbation de la cicatrisation, possibilité d'ostéonécrose de la mâchoire.
- Selon l'organe transplanté (voir RCP), également fréquents : thrombopénie, épanchement péricardique, lymphocèle, épanchement pleural, toux, dyspnée, protéinurie, nécrose tubulaire rénale.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Lévérolimus est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Interactions

- Risque accru d'angioœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- Lévérolimus 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 cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus,



sirolimus et temsirolimus).

Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Les concentrations d'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.6.2. Sirolimus

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- À fortes doses, le sirolimus est également utilisé en oncologie (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Allergie aux arachides ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **Le sirolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. néphropathie à virus BK et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Troubles gastro-intestinaux, pancréatite, stomatite, ascite.
- Hypokaliémie, hypophosphatémie, élévation de la LDH, élévation de la créatininémie, protéinurie.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, lymphocèle, thromboembolie veineuse, tachycardie, épanchement péricardique.
- Pneumopathie interstitielle, épanchement pleural, épistaxis.
- Éruption cutanée, acné, arthralgie, ostéonécrose, troubles menstruels, kystes ovariens.
- Œdème, œdème périphérique, douleur, perturbation de la cicatrisation, réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Le sirolimus est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 12 semaines après son arrêt.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Interactions

- Risque accru d'angioœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).



Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et une prophylaxie du cytomégalovirus est recommandée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.1.7. Acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme clé dans la synthèse de la guanosine. Cette inhibition a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **L'acide mycophénolique est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. hépatite B, hépatite C et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques: leucopénie, thrombopénie et anémie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles neurologiques (notamment convulsions, hypertonie et paresthésie).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- L'acide mycophénolique est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- **L'acide mycophénolique a un effet tératogène, abortif et mutagène. En cas d'utilisation chez la femme, une contraception fiable (de préférence une double contraception) est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après son arrêt. Les hommes doivent utiliser un préservatif pendant leur traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt de leur traitement.**

Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Deux tests de grossesse négatifs (à 8-10 jours d'intervalle) sont nécessaires avant de commencer le traitement (voir RCP).
- Prudence en présence de facteurs de risque d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Éviter l'utilisation chez les patients présentant un déficit héréditaire en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT).
- Le don de sang n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après. Le don de sperme



n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après.

- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2. Médicaments des maladies immunitaires chroniques

Sont discutés ici:

- Les inhibiteurs du TNF
- Les inhibiteurs de l'interleukine
- Les interférons
- Les immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques
- Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)
- Les inhibiteurs du complément
- Divers immunomodulateurs.

Les corticostéroïdes (voir 5.4), le léflunomide (voir 9.2.3), le méthotrexate (voir 13.1.2.1), l'azathioprine (voir 12.3.1.2), la ciclosporine (voir 12.3.1.4.1), l'acide mycophénolique (voir 12.3.1.7) et la pirfénidone (voir 4.3.3.) ont aussi un effet immunosuppresseur et sont parfois utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

Positionnement

- Les immunomodulateurs sont généralement utilisés dans les formes modérées à sévères de maladies immunitaires en cas d'échec des traitements classiques.
- Parmi les maladies immunitaires chroniques, on retrouve notamment la sclérose en plaques (voir 10.14.), certaines maladies inflammatoires de l'intestin (voir 3.7), certaines glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.), l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite, le lupus érythémateux érythémateux, l'asthme (voir 4.1.), le psoriasis (voir 15.8.), la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée, la pelade, l'uvéite et la polypose naso-sinusienne.
- Beaucoup d'antitumoraux (voir 13. Médicaments antitumoraux) ont un effet immunosuppresseur mais leur effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur usage en dehors de l'oncologie.

Indications (synthèse du RCP)

- Chacun de ces produits ayant des indications très spécifiques, nous nous contentons d'en donner un aperçu dans la rubrique "Indications". Pour plus d'informations, nous vous renvoyons aux RCP.

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Grossesse et allaitement

- **L'innocuité de ces médicaments pendant la grossesse est généralement peu documentée. Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés à partir du 3 trimestre de la grossesse, pour d'autres il existe des données limitées mais rassurantes. Voir le RCP pour savoir pendant combien de temps la contraception doit être poursuivie après l'arrêt d'un médicament contre-indiqué.**
- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2 trimestre de la grossesse. Si ces médicaments sont utilisés pendant cette période, ils sont encore présents pendant un certain temps dans le plasma du nouveau-né, ce qui induit un risque d'immunosuppression. Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (pour l'inflximab, après l'âge de 1 an) [voir Folia de mars 2021].
- **Allaitement:** pour plusieurs médicaments, il existe peu ou pas de données sur l'innocuité chez l'humain (p.ex. les inhibiteurs des interleukines). Pour un certain nombre de médicaments, il est mentionné que des



effets nocifs ne peuvent être exclus chez l'enfant exposé via le lait maternel (p.ex. tofacitinib, abatacept, aprémilast et tériflunomide).

Précautions particulières

- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
 - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (*Avis 9158, 2019*). Les points d'attention de l'avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. Il est recommandé de consulter le spécialiste.
 - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.
 - **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants.

12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF

L'adalimumab, le certolizumab, l'étanercept, 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

- Concernant la polyarthrite rhumatoïde: voir 9.2. et *Folia d'octobre 2020*.
- Concernant les maladies inflammatoires de l'intestin: voir 3.7..
- Concernant le psoriasis: voir 15.8..
- Les inhibiteurs du TNF ne sont en principe utilisés que dans des affections évolutives graves après échec des traitements conventionnels (par le méthotrexate p. ex.), et souvent en association (p.ex. au méthotrexate).

Indications (synthèse du RCP)

- Adalimumab: certaines formes d'arthropathies, d'uvéïte, de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Certolizumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Etanercept: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Golimumab: certaines formes d'arthropathies et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Infliximab: certaines formes d'arthropathies, de psoriasis et de maladies inflammatoires 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

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation d'infections (p.ex. tuberculose, hépatite B).
- Outre le risque accru lié à la maladie sous-jacente, il existe un risque accru de cancers de la peau non-mélanome, et peut-être un risque légèrement accru de lymphomes, avec les inhibiteurs du TNF (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection en cas d'injection sous-cutanée.



- Réactions cutanées, notamment prurit et lésions psoriasiformes.
- Céphalées, vertiges, neuropathies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques.
- Aggravation et apparition d'une insuffisance cardiaque sévère.
- Aggravation et peut-être déclenchement de poussées d'affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques.
- Troubles hématologiques parfois graves (dépression médullaire): très rare.
- Développement d'anticorps contre un inhibiteur du TNF. Dans certaines études, le développement d'anticorps contre un inhibiteur du TNF a été associé à une perte d'efficacité.
- Développement d'auto-anticorps, rarement accompagné d'un syndrome de type lupus.
- Infiximab: 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.
- Une expérience limitée a été acquise avec les inhibiteurs du TNF, les résultats étant rassurants. C'est surtout le cas pour l'adalimumab et le certolizumab. Le golimumab est toutefois très peu documenté. En raison d'un risque d'immunosuppression chez le nouveau-né exposé in utero à un inhibiteur du TNF pendant le troisième trimestre, un arrêt de traitement peut être envisagé avant le troisième trimestre si la maladie est en rémission et que le risque de rechute est faible.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*]. Pour l'infiximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infiximab du nourrisson sont indétectables.
- Il n'est pas recommandé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infiximab, sauf si les taux sériques d'infiximab chez le nourrisson sont indétectables.

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée 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*].
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est également recommandé avant d'initier le traitement.
- 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; il est recommandé de consulter un oncologue.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Le traitement par un inhibiteur du TNF doit être interrompu si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupoïde se développent chez un patient présentant des anticorps anti-ADN double-brin.
- Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".
- Infiximab: surveillance vis-à-vis de réactions anaphylactiques suite à l'administration (un équipement de réanimation doit être disponible) et vis-à-vis de réactions d'hypersensibilité retardée, jusqu'à 12 jours après l'administration.



12.3.2.2. Inhibiteurs des interleukines

Les inhibiteurs des interleukines inhibent l'activité biologique de l'interleukine (IL) concernée, inhibant ainsi le processus inflammatoire.

Le basiliximab (dirigé contre l'IL-2) est discuté avec les immunosuppresseurs utilisés en transplantation (*voir 12.3.1.3.*).

12.3.2.2.1. Inhibiteurs de l'IL-1

Ce chapitre concerne l'anakinra et le canakinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Anakinra: certaines formes d'arthropathies, syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires, et forme grave de COVID-19.
- Canakinumab: certaines formes d'arthropathies et syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, rare: syndrome DRESS.
- Troubles hématologiques (par ex. neutropénie).
- Anakinra: aussi augmentation de la cholestérolémie; parfois réactions allergiques (allant jusqu'à l'anaphylaxie); des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés.
- Canakinumab: aussi diminution de la clairance de la créatinine, protéinurie, douleurs abdominales, vertiges, douleurs musculo-squelettiques, asthénie.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée, y compris pendant les 3 mois suivant l'arrêt du canakinumab.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

Interactions

- L'utilisation simultanée avec un inhibiteur du TNF est déconseillée (risque accru d'infections graves).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Les paramètres hématologiques doivent être régulièrement contrôlés.



- Attention aux facteurs déclenchants du syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still: symptômes d'infection ou aggravation de la maladie de Still.
- Attention au syndrome DRESS (en particulier dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique) (*voir Intro.6.2.6.*).
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Anakinra: surveillance des valeurs hépatiques au cours du premier mois, des cas d'atteinte hépatique ayant été rapportés.

12.3.2.2.2. Inhibiteurs de l'IL-4/IL-13

Ce chapitre concerne le dupilumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, *voir 4.1.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme, dermatite atopique, polypose naso-sinusienne, prurigo nodulaire et oesophagite à éosinophiles.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections: conjonctivite et herpès buccal, surtout en cas de dermatite atopique.
- Réactions au site d'injection.
- Hyperéosinophilie (généralement transitoire).
- Arthralgie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite (allergique), mais aussi kératite et blépharite; rarement kératite ulcéreuse.
- Rare: réactions d'hypersensibilité (allant jusqu'à l'anaphylaxie, maximum 7 jours après l'injection).

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par dupilumab.
- Attention aux symptômes oculaires associés à une conjonctivite ou une kératite liée au dupilumab (surtout chez les patients atteints de dermatite atopique). Un examen ophtalmologique est nécessaire si la conjonctivite ne disparaît pas après le traitement standard ou en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une kératite.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie



d'administration) après l'instauration du traitement par le dupilumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.

- Dans l'asthme: le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme, les exacerbations, les bronchospasmes ou l'état de mal asthmatique.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.2.3. Inhibiteurs de l'IL-5

Ce chapitre concerne le benralizumab, le mépolizumab et le reslizumab. Le benralizumab et le mépolizumab sont administrés par voie sous-cutanée. Le reslizumab est administré par voie intraveineuse.

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, voir 4.1.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme.
- Mépolizumab: aussi polypose naso-sinusienne sévère, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactions à l'injection ou à la perfusion, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie).
- Benralizumab: aussi pharyngite.
- Mépolizumab: aussi infections (infection pulmonaire et- urinaire, pharyngite), douleurs abdominales, douleurs dorsales, eczéma.
- Reslizumab: aussi élévation des CPK.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs de l'IL-5.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après instauration d'un traitement par inhibiteur de l'IL-5. Lorsqu'il est indiqué de



diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.

- Les inhibiteurs de l'IL-5 ne doivent pas être utilisés pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme. Conseiller au patient de prendre un avis médical si son asthme reste non contrôlé sous un inhibiteur de l'IL-5 ou si les symptômes s'aggravent.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.2.4. Inhibiteurs de l'IL-6

Ce chapitre concerne le sarilumab, le siltuximab et le tocilizumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, voir 9.2.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Sarilumab: certaines formes d'arthropathies.
- Siltuximab: maladie de Castleman.
- Tocilizumab: certaines formes d'arthropathies, forme grave de syndrome de libération des cytokines provoqué par une immunothérapie par cellules CAR-T, forme grave de COVID-19.

Contre-indications

- Infection active; à l'exception de la COVID-19 dans le cas du tocilizumab.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (voir Folia de septembre 2021).
- Réactions liées à l'injection ou à la perfusion.
- Troubles hématologiques; troubles lipidiques; rare: perforation gastro-intestinale.
- Sarilumab: aussi troubles hépatiques.
- Siltuximab: aussi réactions anaphylactiques, hypertension, atteinte de la fonction rénale, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), éruptions cutanées, prurit, eczéma, arthralgie, douleurs aux extrémités, prise de poids, hyperuricémie.
- Tocilizumab: aussi troubles hépatiques, hypertension, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), conjonctivite, éruptions cutanées, prurit, urticaire, œdème périphérique, prise de poids, toux, dyspnée. Rare: anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, lésions hépatiques graves (y compris insuffisance hépatique aiguë) entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.
- Les données concernant l'utilisation du tocilizumab chez l'humain avant le 2^e trimestre de la grossesse sont limitées, mais rassurantes.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].



Précautions particulières

- Sarilumab, tocilizumab: un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Contrôle fréquent des paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques (voir RCP).
- Prudence en cas de risque accru de perforation gastro-intestinale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.2.5. Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23

Ce chapitre concerne l'ustékinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, voir 9.2.
- En ce qui concerne le psoriasis, voir 15.8.
- En ce qui concerne la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, voir 3.7.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de maladies intestinales, d'arthropathies et de psoriasis.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (voir Folia de septembre 2021).
- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, prurit.
- Rare: réactions graves d'hypersensibilité systémique, atteinte pulmonaire (les symptômes cliniques comprenant toux, dyspnée et infiltrats interstitiels après 1 à 3 doses, avec risque d'insuffisance respiratoire) et réactions cutanées graves (érythrodermie) chez les patients atteints de psoriasis.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 15 semaines après son arrêt.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans le psoriasis: attention aux symptômes d'érythrodermie, qui peuvent être cliniquement difficiles à différencier des symptômes d'un psoriasis érythrodermique. Si une érythrodermie est suspectée, arrêter immédiatement l'ustékinumab.



- Le protège-aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (un dérivé du latex), pouvant provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.2.2.6. Inhibiteurs de l’IL-13

Ce chapitre concerne le tralokinumab.

Positionnement

- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

Indications (synthèse du RCP)

- Dermatite atopique.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections: infections des voies respiratoires supérieures et conjonctivite.
- Réactions au point d’injection, éosinophilie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite, mais aussi kératite.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l’humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l’âge de 6 mois, dans l’attente de données supplémentaires et par analogie avec d’autres médicaments biologiques (l’enfant étant susceptible d’être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*].

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l’initiation d’un traitement par tralokinumab.
- Si la conjonctivite ne disparaît pas après un traitement standard, un examen ophtalmologique doit être effectué.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n’est pas connue; par analogie avec d’autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.2.2.7. Inhibiteurs de l’IL-17

Ce chapitre concerne le bimékizumab, le brodalumab, l’ixékizumab et le sécukinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l’arthrite chronique, voir 9.2.
- En ce qui concerne le psoriasis, voir 15.8.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.



Indications (synthèse du RCP)

- Brodalumab: certaines formes de psoriasis.
- Bimékizumab, ixékizumab, sécukinumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Bimékizumab et sécukinumab: aussi hidradénite suppurée.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.
- Brodalumab: aussi maladie de Crohn active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, troubles gastro-intestinaux. Rarement réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie.
- Bimékizumab: aussi dermatite, eczéma et acné.
- Brodalumab: aussi douleurs musculo-squelettiques. Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés, mais un lien causal n'a pas été établi.
- Ixékizumab: aussi, rarement, réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection).
- Sécukinumab: aussi urticaire, rhinorrhée. Rarement dermatite exfoliative (dans le psoriasis) et vascularites d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le bimékizumab, jusqu'à 17 semaines après, pour le brodalumab, jusqu'à 12 semaines après, pour l'ixékizumab, jusqu'à 10 semaines après, et pour le sécukinumab, jusqu'à 20 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Surveiller étroitement les patients pour détecter tout nouveau cas ou exacerbation de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Brodalumab: aussi: attention à l'apparition de pensées ou comportements suicidaires.

12.3.2.2.8. Inhibiteurs de l'IL-23

Ce chapitre concerne le guselkumab, le mirikizumab, le risankizumab et le tildrakizumab.

Positionnement

- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8*.
- En ce qui concerne la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, *voir 3.7*.



- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

Indications (synthèse du RCP)

- Guselkumab et risankizumab: aussi certaines formes de psoriasis et d'arthropathies.
- Mirikizumab: colite ulcéreuse.
- Risankizumab: certaines formes de psoriasis et maladie de Crohn.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactions au site d'injection, rare: réactions graves d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie).
- Guselkumab: aussi troubles hépatiques, diarrhée, arthralgie.
- Mirikizumab: aussi troubles hépatiques, arthralgie, rash.
- Risankizumab: aussi prurit, fatigue.
- Tildrakizumab: aussi troubles gastro-intestinaux, dorsalgies.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le guselkumab, jusqu'à 3 mois après, pour le mirikizumab jusqu'à 10 semaines après, pour le risankizumab, jusqu'à 21 semaines après, et pour le tildrakizumab, jusqu'à 17 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, comme pour les autres médicaments biologiques, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*].

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".
- Guselkumab et mirikizumab: aussi: contrôle fréquent des paramètres hépatiques.

12.3.2.3. Interférons

12.3.2.3.1. Interféron alfa

Ce chapitre aborde le peginterféron alfa-2a. Les interférons alfa-2a et alfa-2b ne sont plus disponibles en Belgique.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

Positionnement

- Les interférons alfa sont utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique (voir 11.4.4.) et de l'hépatite C



chronique (voir 11.4.5. et Folia de septembre 2014).

Indications (synthèse du RCP)

- Hépatite B chronique.
- Hépatite C chronique.

Contre-indications

- Dépression sévère, cardiopathies sévères, insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Enfants de moins de 3 ans (réactions à l'alcool benzylique) (RCP).
- "À éviter" en cas de cirrhose hépatique selon le site Web geneesmiddelenbijlevercirrose.nl.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Syndrome grippal, fatigue.
- Symptômes pulmonaires.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles thyroïdiens, diabète.
- Troubles cardiaques: tachycardie, œdème périphérique, palpitations.
- Troubles psychiatriques (dépression, agitation).
- Neuropathies.
- Troubles oculaires, otalgie.
- Troubles dermatologiques: surtout alopecie, dermatite, prurit.
- Impuissance.
- Rare: réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Données limitées mais rassurantes concernant l'utilisation pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Dans la mesure du possible, traiter les enfants après le pic de croissance pubertaire, car l'inhibition de la croissance et la perte de poids sont fréquentes. La réversibilité de cette inhibition est incertaine.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque. Dans ce cas, il est recommandé de pratiquer un ECG avant d'instaurer le traitement.
- Attention aux symptômes compatibles avec une affection auto-immune chez les patients prédisposés aux affections auto-immunes.
- Les patients présentant un dysfonctionnement thyroïdien ou un diabète sucré non contrôlés ne doivent pas débuter un traitement par peginterféron alfa-2a. Si ces troubles se développent pendant le traitement au peginterféron alfa-2a et qu'ils ne peuvent pas être contrôlés adéquatement, il faut cesser l'administration du peginterféron alfa-2a.
- Un examen oculaire est nécessaire avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement chez les patients souffrant d'affections oculaires préexistantes.
- Un examen ophtalmologique doit être pratiqué avant d'initier le traitement, puis régulièrement chez les patients présentant des troubles ophtalmologiques préexistants.
- Prudence chez les patients présentant un psoriasis.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions"



particulières”.

12.3.2.3.2. Interféron bêta

Sont abordés ici: l'interféron bêta-1a, le peginterféron bêta-1a et l'interféron bêta-1b.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

Positionnement

- Les interférons bêta-1a et bêta-1b diminuent la fréquence et la gravité des poussées chez certains patients atteints de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions; leur efficacité sur l'évolution à long terme n'a pas été démontrée (*voir 10.14.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Grossesse.
- Dépression sévère ou idées suicidaires.
- Pour l'interféron bêta-1b aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques; rare: microangiopathie thrombotique (parfois fatale).
- Hyperkaliémie et augmentation de l'urée; rare: syndrome néphrotique (même après plusieurs années de traitement).
- Syndrome pseudo-grippal.
- Éruptions cutanées, hypersudation, alopecie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, spasticité, hypoesthésie.
- Douleurs musculo-squelettiques.
- Troubles thyroïdiens.
- Troubles psychiatriques (dépression, insomnie).
- Hépatotoxicité.
- Réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- *Voir 12.3.2.*
- Interféron bêta-1a et interféron bêta-1b: l'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée**.

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Attention aux signes cliniques précoces de microangiopathie thrombotique: thrombocytopénie, hypertension de survenue récente, fièvre, symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et altération de la fonction rénale.
- Surveillance régulière des signes ou symptômes précoces de syndrome néphrotique, tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.*



12.3.2.4. Immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques

Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14.

Sont abordés ici: l'alemtuzumab, les anticorps monoclonaux anti-CD20, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, le natalizumab, les modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) et le tériflunomide.

Les interférons utilisés dans la SEP sont abordés au point 12.3.2.3.2.

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Hypertension non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde.
- Coagulopathie, prise d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant.
- Autres maladies auto-immunes associées, en dehors de la SEP.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactivation de virus latents, pouvant induire une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du cytomégalovirus et du virus d'Epstein-Barr.
- Troubles hématologiques.
- Réactions liées à la perfusion, généralement 1-3 jours après la perfusion: accident vasculaire cérébral hémorragique, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, thrombopénie et hémorragie alvéolaire pulmonaire.
- Pathologies auto-immunes: purpura thrombopénique immun, troubles thyroïdiens, néphropathie, hépatite, lymphohistiocytose hémophagocytaire (jusqu'à 4 ans après le traitement), pneumopathie (jusqu'à 1 mois après la perfusion), cholécystite (jusqu'à 2 mois après la perfusion).
- Réactions cardiovasculaires sévères (notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et durant les 4 mois qui suivent.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.
- **Allaitement: il n'existe pas de données chez l'humain, mais il peut y avoir un risque d'effets indésirables pour l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement.**

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la



tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

- Chez les femmes: test de dépistage annuel du papillomavirus humain.
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est parfois recommandé avant instauration du traitement.
- Les patients non protégés doivent être vaccinés contre le zona avant le traitement.
- Les conseils alimentaires pour prévenir la listériose sont importants: éviter la viande crue, les produits laitiers non pasteurisés et le fromage à pâte molle.
- Surveiller les tests de laboratoire et les symptômes cliniques pour détecter l'apparition de nouvelles pathologies auto-immunes.
- **Informez le patient de la possibilité de réactions tardives et de complications (voir effets indésirables).**
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.4.2. Anticorps monoclonaux anti-CD20

L'ocrelizumab et l'ofatumumab sont des anticorps monoclonaux contre les lymphocytes B exprimant le CD-20. Ils sont administrés respectivement par voie intraveineuse et sous-cutanée.

Le rituximab, également un anticorps dirigé contre l'antigène CD-20, est rapporté au point 13.2.1.. Le positionnement dans l'arthrite est abordé au point 9.2.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection active (entre autres hépatite B).
- Déficit immunitaire sévère.
- Affection maligne évolutive.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et hépatite B.
- Réactions liées à la perfusion ou l'injection.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Ocrelizumab, jusqu'à 12 mois après et ofatumumab, jusqu'à 6 mois après.
- Vaccination des nourrissons nés de mères traitées par ofatumumab pendant la grossesse: une consultation entre le neurologue et le vaccinateur est nécessaire.

Précautions particulières

- Tous les patients doivent subir un dépistage de l'hépatite B avant le traitement.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".



12.3.2.4.3. Cladribine

La cladribine appartient à la famille des analogues de purines et inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN. Ce chapitre concerne la forme orale de la cladribine.

Positionnement

- La cladribine sous forme orale est utilisée dans la sclérose en plaques [voir 10.14.].
- D'autres formes pharmaceutiques de cladribine et d'autres analogues des purines sont autorisés pour le traitement d'hémopathies malignes (voir 13.1.2.2.).

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Immunodéficience, immunosuppression.
- Affection maligne évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (p.ex. herpès zoster).
- Possibilité d'un risque accru de cancer.
- Troubles hématologiques (lymphopénie), parfois hépatotoxicité.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Éruptions cutanées, alopécie.

Grossesse et allaitement

- La cladribine est **contre-indiquée** pendant la grossesse.
- L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose de cladribine.
- Une contraception est indiquée chez les **femmes** pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Une double contraception (hormonale + méthode barrière) est nécessaire jusqu'à 4 semaines après la dernière dose de cladribine. Les **hommes** doivent utiliser un préservatif pendant leur traitement et jusqu'à 6 mois après.

Précautions particulières

- Avant d'instaurer le traitement: dépistage de la tuberculose et des hépatites B et C. Une IRM de référence doit également être réalisée.
- Une vaccination contre le zona est recommandée avant le traitement chez les patients non immunisés.
- Toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement.
- Conseiller aux patients de respecter les recommandations de dépistage des cancers.
- La cladribine ne doit pas être instaurée dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin vivant. Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant pendant et après le traitement tant que la numération leucocytaire n'est pas revenue dans les limites de la normale.

12.3.2.4.4. Fumarate de diméthyle

Le fumarate de diméthyle possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.



Positionnement

- Pour le fumarate de diméthyle (Tecfidera®) dans la sclérose en plaques: voir 10.14.
- 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 15.8).

Indications (synthèse du RCP)

- Tecfidera®: certaines formes de sclérose en plaques.
- Skilarence®: formes modérées à sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Allaitement, troubles gastro-intestinaux graves.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. herpès zoster et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Flush cutané, bouffées vasomotrices, réactions cutanées, sensation de brûlure.
- Troubles gastro-intestinaux, lymphopénie, troubles de la fonction hépatique.
- Troubles rénaux.
- Réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Le fumarate de diméthyle est **contre-indiqué** pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.4.5. Glatiramère

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui présente des similitudes avec la myéline.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Anomalies cardiaques, anomalies rénales, atteinte hépatique, réactions d'hypersensibilité (systémiques) sévères.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.



12.3.2.4.6. Natalizumab

Le natalizumab, un anticorps monoclonal, se lie aux molécules d'adhésion (intégrines) des leucocytes et empêche ainsi la transmigration à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Le natalizumab pourrait aussi supprimer l'activité inflammatoire.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Traitement par un interféron β ou glatiramère.
- Pathologies malignes évolutives.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Réactions liées à la perfusion: vertiges, nausées, urticaire et rigidité (fréquent).
- Toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.4.7. Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P)

Ce chapitre concerne le fingolimod, l'ozanimod, le ponésimod et le siponimod.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..
- Pour le positionnement de l'ozanimod dans la colite ulcéreuse, voir 3.7..

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.
- Ozanimod: aussi colite ulcéreuse.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infection active.



- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Pathologies malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Événements cardiovasculaires sévères dans les 6 mois précédents (p.ex. infarctus, 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.*).
- Fingolimod: aussi trouble sévère du rythme cardiaque.
- Ponésimod: aussi insuffisance hépatique modérée (RCP).
- Siponimod: aussi allergie à l'arachide ou au soja; métaboliseurs lents pour le CYP2C9; antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancers (surtout cancers cutanés).
- Troubles hématologiques (surtout lymphopénie); troubles de la fonction hépatique.
- Œdème maculaire, œdème périphérique, convulsions.
- Hypertension; bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire en début de traitement; rare syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Fingolimod: aussi diarrhée, dépression, migraine, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, augmentation de la triglycéridémie, insuffisance hépatique aiguë.
- Ponésimod: aussi dépression, insomnie, anxiété, vertiges, hypoesthésie, migraine, dyspnée, dyspepsie, douleurs musculo-articulaires, élévation du cholestérol et de la CRP.
- Siponimod: aussi diarrhée, douleurs musculo-articulaires.
- Ozanimod, ponésimod et siponimod: aussi exploration fonctionnelle respiratoire anormale.

Grossesse et allaitement

- *Voir 12.3.2.*
- **L'utilisation pendant la grossesse est contre-indiquée en raison du risque tératogène possible.**
- Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Fingolimod: jusqu'à 2 mois après, ozanimod: jusqu'à 3 mois après, ponésimod: jusqu'à 1 semaine après, siponimod: jusqu'à 10 jours après.

Interactions

- La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Le fingolimod est un substrat de CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'ozanimod est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Eviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) et de la MAO-B (monoamine oxydase de type B).
- Le siponimod est un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le risque d'interactions dépend aussi du génotype CYP2C9 du patient (*voir RCP.*)

Précautions particulières

- Paramètres à contrôler avant et/ou pendant le traitement: notamment génotypage du CYP2C9 (pour siponimod), test de grossesse, anticorps contre le virus de la varicelle, examen ophtalmologique, ECG, examen cutané, tension artérielle. Pour plus de détails, voir le RCP.
- À l'arrêt du traitement: risque d'exacerbation sévère de la SEP. La normalisation du nombre de lymphocytes peut prendre plusieurs semaines.



- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.2.4.8. Tériflunomide

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires, qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.3.).

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée, nausées).
- Hypertension, perte de cheveux, rare: réactions cutanées sévères.
- Neuropathie périphérique.
- Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).

Grossesse et allaitement

- **Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité.**
- **Une contraception fiable s'impose pendant le traitement, et jusqu'à 2 ans après son arrêt.**
- 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

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- 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

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)

12.3.2.5.1. Inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK) sont abordés ici. Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués dans



un grand éventail de processus cellulaires, notamment les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire. Il y a quatre JAK: JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.

Le deucravacitinib, un inhibiteur sélectif de TYK2, a un mécanisme d'action unique qui diffère de celui des inhibiteurs de JAK 1/2/3.

Positionnement

- Ces inhibiteurs de protéines kinases sont parfois utilisés pour le traitement de fond ciblé de l'arthrite chronique, en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond conventionnels (*voir 9.2.*), dans la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn (*voir 3.7.*), dans les formes modérées et sévères de dermatite atopique, dans la pelade et dans le psoriasis (*voir 15.8.*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.
- Dans le RCP il est recommandé de ne prescrire les inhibiteurs de JAK à certains patients que lorsqu'il n'existe pas d'alternatives appropriées (*voir aussi Folia de décembre 2022*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.
- Les inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie et sont repris en 13.2.2.. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK, est également utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

12.3.2.5.1.1. Inhibiteurs de JAK 1/2/3

Les inhibiteurs sélectifs de JAK 1, JAK2 et JAK 3 sont abordés ici.

Indications (synthèse du RCP)

- Abrocitinib: dermatite atopique.
- Baricitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique et la pelade (alopecia areata).
- Filgotinib: certains types de polyarthrite rhumatoïde et colite ulcéreuse.
- Tofacitinib: certains types d'arthrite et colite ulcéreuse.
- Upadacitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique, colite ulcéreuse et maladie de Crohn.

Contre-indications

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.
- **Grossesse.**
- Tofacitinib et upadacitinib: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (surtout zona).
- Troubles lipidiques, élévation du taux de créatine kinase.
- Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytose).
- Troubles gastro-intestinaux, diverticulites avec risque de perforation, troubles hépatiques.
- Thrombo-embolie veineuse y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
- Risque accru d'événements cardiovasculaires graves (notamment infarctus du myocarde) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru d'infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru de cancers (notamment cancer du poumon et lymphome) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Tofacitinib: aussi céphalées et hypertension.
- Upadacitinib: aussi toux.

Grossesse et allaitement

- Ces anti-JAK sont **contre-indiqués** pendant la grossesse.
- Selon le RCP, une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après le



traitement pour le baricitinib et le filgotinib; et jusqu'à 4 semaines après le traitement pour l'abrocitinib, le tofacitinib et l'upadacitinib.

- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

Interactions

- L'abrocitinib est un substrat des CYP2C19 et CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Prudence en présence de facteurs de risque de thromboembolie veineuse.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.5.1.2. Inhibiteurs de TYK2

Il s'agit ici de l'inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2 (TYK2), le deucravacitinib.

Indications (synthèse du RCP)

- Psoriasis en plaques modéré à sévère.

Contre-indications

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (surtout Infections des voies aériennes supérieures et infections par le virus de l'herpès).
- Risque accru possible de cancer (y compris le lymphome et le cancer de la peau).
- Ulcères buccaux.
- Rash acnéiforme et folliculite.
- Elévation du taux de créatine kinase.
- Les événements cardiovasculaires graves des autres inhibiteurs de JAK n'ont pas été observés dans les études avec le deucravacitinib. La sécurité à long terme n'est pas encore claire.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans l'attente de données supplémentaires sur le risque de cancer lié au deucravacitinib, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".



particulières”.

12.3.2.6. Inhibiteurs du complément

12.3.2.6.1. Inhibiteurs de C5

L'éculizumab et le ravulizumab sont des anticorps monoclonaux qui inhibent l'activation de C5 du système du complément.

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Syndrome hémolytique et urémique atypique.
- Myasthénie grave réfractaire.
- Forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique.

Contre-indications

- Infection à méningocoque; patients non vaccinés contre le méningocoque.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections à méningocoque, aussi infections à gonocoque disséminées).
- Réactions à la perfusion jusqu'à 48 heures après la perfusion.
- Troubles hématologiques.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Hypertension, insomnie, éruption cutanée, prurit, alopecie, arthralgie, myalgie.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 5 mois après son arrêt.

Précautions particulières

- Les soins prophylactiques comprennent notamment la vaccination contre les infections à méningocoque (ACWY et B) et, chez les patients de moins de 18 ans, contre *Haemophilus influenzae* et les infections à pneumocoque.
- La vaccination peut exacerber les signes et les symptômes des pathologies pour lesquelles les inhibiteurs de C5 sont indiqués. Après une vaccination, il faut surveiller les symptômes de la maladie.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

12.3.2.6.2. Inhibiteurs de C3

Le pegcétacoplan inhibe l'activation de C3 du système complément.

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Contre-indications

- Infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.
- Patients qui n'ont pas reçu à ce jour de vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et



Haemophilus influenzae, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

- Intolérance héréditaire au fructose.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires).
- Réactions liées à l'injection, réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie).
- Hémolyse.
- Hypokaliémie, augmentation des enzymes hépatiques.
- Hypertension, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, troubles rénaux, complication de la vaccination.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.

Précautions particulières

- Vacciner contre le méningocoque (ACWY et B), pneumocoque et *Haemophilus influenzae* au moins 2 semaines avant le début du traitement.
- Surveillance régulière des signes d'apparition d'une hémolyse (entre autres, mesure des taux de LDH).
- Interférence possible avec les réactifs à base de silice utilisés pour les panels d'analyse de la coagulation, entraînant un allongement de aPTT.
- Contrôle régulier de la fonction rénale (accumulation de polyéthylène glycol).
- Lors de l'arrêt du pegcétacoplan, surveiller l'apparition de signes d'hémolyse pendant au moins 8 semaines après la dernière dose. Envisager une diminution progressive.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7. Immunomodulateurs divers

12.3.2.7.1. 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)

- Polyarthrite rhumatoïde, psoriasique et juvénile.

Contre-indications

- Infection active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Céphalées, nausées: fréquent.



- Réactions liées à la perfusion (p.ex. céphalées, vertiges, élévation de la pression artérielle).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 14 semaines après son arrêt.

Précautions particulières

- Avant d'initier un traitement à l'abatcept, la tuberculose doit être exclue (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax); en présence d'une tuberculose, des antituberculeux doivent être instaurés avant le début du traitement par l'abatcept.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7.2. Anifrolumab

L'anifrolumab est un antagoniste des récepteurs à l'interféron de type I.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement additionnel du lupus érythémateux systémique modéré à sévère.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Infections des voies respiratoires, zona.
- Augmentation possible du risque de cancer.
- Réactions liées à la perfusion (y compris anaphylaxie).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7.3. Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4.

Positionnement

- Concernant le psoriasis, voir 15.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de psoriasis et arthrite psoriasique.
- Ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet.

Contre-indications

- **Grossesse.**



Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles gastro-intestinaux avec diarrhée et vomissements parfois très sévères, perte d'appétit, douleurs dorsales, migraine.
- Insomnie, dépression, idées suicidaires et comportements suicidaires.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- L'aprémilast est **contre-indiqué** pendant la grossesse.

Interactions

- L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Contrôler régulièrement le poids des patients en insuffisance pondérale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7.4. Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal contre la protéine BlyS (un facteur de survie des lymphocytes B).

Indications (synthèse du RCP)

- Lupus érythémateux systémique actif.
- Glomérulonéphrite lupique active.

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation des virus lanternes, p.ex. herpès zoster et leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Leucopénie, troubles gastro-intestinaux, douleurs aux extrémités, migraine.
- Réactions d'hypersensibilité, réactions liées à la perfusion ou à l'injection.
- Dépression, idées suicidaires et comportement suicidaire.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Le bélimumab est **contre-indiqué** pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 4 mois après son arrêt.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].



Précautions particulières

- La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant d'initier le traitement.
- Attention à l'apparition de dépression et tendance suicidaire.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

L'efgartigimod alfa est un fragment d'un anticorps qui se lie au récepteur néonatal Fc pour diminuer les Ig G circulantes.

Indications (synthèse du RCP)

- Myasthénie auto-immune généralisée avec anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Infections respiratoires et urinaires.
- Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité. Des réactions anaphylactiques ont été rapportés.
- Myalgies, céphalées.

Grossesse et allaitement

- Pas de données humaines: à envisager chez les femmes enceintes uniquement si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.
- A n'envisager chez les femmes qui allaitent que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Interactions

- L'efgartigimod alfa peut diminuer la concentration des médicaments (les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux ou les dérivés d'anticorps) contenant le domaine Fc humain des IgG. Un traitement par ces médicaments doit être retardé jusqu'à 2 semaines après la dernière administration d'efgartigimod alfa.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.3.2.7.6. Tézépelumab

Le tézépelumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la cytokine lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, voir 4.1.
- La place du tézépelumab n'est pas claire. Il est utilisé dans l'asthme sévère, après échec des traitements classiques (voir Folia de mars 2023).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de l'asthme sévère non contrôlé à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Infection grave.



Effets indésirables

- Pharyngite, éruption cutanée, arthralgie, réaction au site d'injection.
- Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie). Parfois également plusieurs jours après l'administration.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Le tézépelumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par le tézépelumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- En cas d'événement cardiaque grave, le traitement doit être interrompu.
- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par tézépelumab.
- Vaccinations simultanées avec des vaccins vivants doivent être évitées.

12.3.2.7.7. Védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal 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

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (par exemple rhinopharyngite).
- Réactivation de virus latents comme dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Réactions à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, abcès et fissure anale, réactions cutanées, arthralgie, douleurs (dos, membres), spasmes musculaires.
- Hypertension, paresthésie, rarement réactions anaphylactiques conduisant à un choc.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant et jusqu'à 18 semaines après le traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé [voir Folia de mars 2021]).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et



radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

12.4. Allergie

Sont discutés ici:

- les antihistaminiques H
- les désensibilisants.

La prise en charge des réactions anaphylactiques est discutée dans Intro.7.3.

12.4.1. Antihistaminiques H

Ce chapitre discute des antihistaminiques H à usage systémique. Les antihistaminiques à usage dermatologique sont repris en 15.3.. Les antihistaminiques H à usage ophtalmique ou nasal sont repris respectivement en 16.2.3. et 17.3.2.3..

Positionnement

- Certains antihistaminiques passent la barrière hémato-encéphalique et exercent ainsi un effet sédatif: ils sont appelés "antihistaminiques sédatifs". D'autres la franchissent à peine et sont donc moins sédatifs: ce sont les antihistaminiques "peu sédatifs". L'effet sédatif varie toutefois beaucoup d'un individu à l'autre, et 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 H par voie orale sont efficaces sur la plupart des symptômes, 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 H 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 que 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; les antihistaminiques H et le cromogliclate sont utilisés. Il est préférable d'éviter l'utilisation de corticostéroïdes à usage ophtalmique (voir 16.2.1.), et s'ils sont utilisés, ils doivent l'être sur une période aussi courte que 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 bien documentées des antihistaminiques H
 - Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (voir ci-dessus), de l'urticaire, et de réactions allergiques ou pseudo-allergiques peu sévères à des médicaments, des aliments ou d'autres



substances.

- Mal des transports avec nausées et vomissements [voir 17.2.3. et Folia de mai 2023]: en cas de réponse insuffisante aux mesures non médicamenteuses, les antihistaminiques H1 sédatifs peuvent être envisagés en prévention du mal des transports chez les personnes qui y sont sujettes. Leur utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle et limitée aux enfants de plus de 2 ans. L'indication "mal des transports" figure dans le RCP des spécialités à base de cinnarizine (voir 1.10.), de diménhydrinate et de méclozine. Le RCP de l'association fixe cinnarizine + diménhydrinate (Arlevertan®) ne mentionne pas le mal des transports comme indication.
- Nausées et vomissements pendant la grossesse (voir 3.4. et Folia de mars 2020): lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes, la doxylamine (uniquement disponible en association avec la pyridoxine) ou la méclozine (*off-label*) peuvent être utilisés. La doxylamine et la méclozine ont des propriétés anticholinergiques et sédatives dont il faut tenir compte pour la mère.
- Indications non ou peu documentées des antihistaminiques H
 - Prurit dû à d'autres affections qu'une urticaire.
 - Rhinite non allergique, asthme bronchique et BPCO ne répondant pas aux antihistaminiques H (ni au kétotifène).
 - Toux: les antihistaminiques H ont un rapport bénéfice/risque négatif dans cette indication.
 - Insomnie ou angoisse (diphenhydramine, hydroxyzine): les antihistaminiques H ont un rapport bénéfice/risque négatif dans cette indication en raison du manque d'études et d'effets sédatifs et anticholinergiques importants.
 - Vertiges (rotatoires) dans certaines pathologies du labyrinthe: voir 17.2.2.
 - Réactions allergiques généralisées telles qu'un choc anaphylactique: l'administration d'antihistaminiques H n'a qu'un rôle limité et l'administration d'adrénaline est beaucoup plus importante (voir Intro.7.3.).
- Les associations d'un antihistaminique H 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 H nettement anticholinergiques (voir la rubrique "Effets indésirables"): celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Hydroxyzine: facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Mizolastine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

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 diménhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine, 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 H, les données concernant l'allongement de l'intervalle QT sont rassurantes.

Grossesse et allaitement

- Au sujet des nausées et vomissements pendant la grossesse, voir 3.4. et Folia de mars 2020.
- En cas d'administration d'antihistaminiques H 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 accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La diphenhydramine est un substrat et 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 cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine et la loratadine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La loratadine est aussi un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments à effet sédatif, la prudence s'impose en particulier chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez les personnes âgées. Certains antihistaminiques sédatifs pourraient être impliqués dans le syndrome de la mort subite du nourrisson.

12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs

12.4.1.2. Antihistaminiques sédatifs

12.4.1.3. Associations

Positionnement

- La doxylamine + pyridoxine est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse (voir 3.4.).

Contre-indications

- Doxylamine: celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.), crise d'asthme, prise concomitante d'IMAO.

12.4.2. Désensibilisants

Positionnement

- Une désensibilisation est possible pour certains allergènes. Il faut faire une distinction entre la désensibilisation à des allergènes inhalés (acariens, pollens) 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 allergènes inhalés en prévention de la rhino-conjonctivite allergique ou de l'asthme allergique, n'exerce qu'un effet limité (voir 12.4.1., Fiche de Transparence "Rhume des foins" et Folia de janvier 2017).
- La désensibilisation aux 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.
- Injection: maladie cardio-vasculaire grave.



- 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

- Injection: en raison des risques d'anaphylaxie, les patients doivent rester sous surveillance après les injections, et du matériel de réanimation doit être à disposition.

12.4.3. Anticorps monoclonaux dirigés contre les Ig-E

Lomalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes sévères d'asthme allergique, d'urticaire ou de polypose naso-sinusienne.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Surtout chez les enfants: céphalées, fièvre, douleurs abdominales.
- Douleurs articulaires.
- Réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie), réactions anaphylactiques survenant généralement dans la période des 3 premières doses.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2..
- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2^e trimestre de la grossesse, ce qui induit un risque d'immunosuppression chez le nourrisson. Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un **vaccin vivant** avant l'âge d'un an.

Précautions particulières

- Lomalizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations d'asthme, les bronchospasmes aigus ou l'état de mal asthmatique.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par omalizumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- Prudence chez les patients à risque accru d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie.

12.4.4. Agents de diagnostic



13. Médicaments antitumoraux

- 13.1. Chimiothérapie
- 13.2. Thérapie ciblée
- 13.3. Immunothérapie
- 13.4. Antitumoraux divers
- 13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie
- 13.6. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux

Sont abordés dans ce chapitre: la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie, divers médicaments antitumoraux, les médicaments antihormonaux et les agents détoxifiants.

La chimiothérapie et la thérapie ciblée attaquent directement les cellules cancéreuses. L'effet cytotoxique de la chimiothérapie ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, contrairement à la thérapie ciblée qui vise spécifiquement les cellules cancéreuses ou les cellules du tissu autour de la tumeur.

La thérapie ciblée est subdivisée en anticorps monoclonaux, inhibiteurs de protéines kinases, inhibiteurs de PARP, inhibiteurs du protéasome et inhibiteurs de la voie de signalisation *Hedgehog*.

L'immunothérapie par contre vise à stimuler le système immunitaire qui va réagir contre les cellules cancéreuses. L'immunothérapie est subdivisée en inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, thérapies cellulaires CAR-T et agents immunothérapeutiques divers.

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..

13.1. Chimiothérapie

13.1.1. 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.

13.1.1.1. Agents alkylants

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Cyclophosphamide: aussi infections aiguës, infections urinaires, cystite hémorragique, obstruction des voies urinaires.
- Ifosfamide: aussi dépression médullaire, infections aiguës des voies urinaires, cystite hémorragique, obstruction des voies urinaires, insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Chlorambucil: aussi neuropathie.
- Cyclophosphamide et ifosfamide: aussi cystite hémorragique avec comme antidote le mesna (voir 13.6.).
- Melphalan: aussi réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à l'anaphylaxie.



Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.1.2. Dérivés de la N-nitroso-urée

La fotémustine n'est plus disponible depuis octobre 2023.

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

13.1.1.3. Dérivés du platine

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Carboplatine: aussi insuffisance rénale sévère.
- Cisplatine: aussi insuffisance rénale modérée à sévère, neuropathie périphérique, trouble auditif préexistant.
- Oxaliplatine: aussi insuffisance rénale sévère, neuropathie périphérique avec atteinte fonctionnelle et facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

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 de boissons, d'aliments ou d'objets froids.

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.

13.1.1.4. Autres agents alkylants

Lestramustine est une association d'estradiol et de normustine. Elle n'est plus disponible depuis octobre 2023.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Bendamustine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Dacarbazine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Estramustine: aussi ulcère gastro-duodéal actif, maladie cardio-vasculaire sévère, maladies thromboemboliques, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Bendamustine: aussi ictère et insuffisance hépatique.
- Estramustine: aussi angiœdème et les effets indésirables des estrogènes (entre autres thrombose, gynécomastie, rétention hydrique).
- Témazolomide: 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: risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'IECA; diminution de l'absorption par des aliments riches en calcium ou des médicaments contenant du calcium.



Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.2. Antimétabolites

Les antimétabolites interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

13.1.2.1. Méthotrexate (à fortes doses)

Positionnement

- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé comme antitumoral et est indiqué, selon le RCP, dans diverses affections malignes. **À faibles doses**, le méthotrexate est également indiqué, selon le RCP, dans l'arthrite, le psoriasis et la maladie de Crohn (voir 9.2.1.). Dans ces maladies chroniques, le méthotrexate est pris **une fois par semaine** seulement, et non quotidiennement comme dans le traitement du cancer.
- Sur la base de plusieurs études cliniques, il est également utilisé en milieu hospitalier 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).**
- Épanchement pleural ou ascite.
- Abus d'alcool.
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

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.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprim (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'AINS et d'acide acétylsalicylique (surtout aux doses analgésiques).
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'un IPP. Lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses, il est préférable d'arrêter temporairement l'IPP.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.



- Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

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.
- En cas d'utilisation du méthotrexate à fortes doses, de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique est administré pour contrecarrer la toxicité hématologique ("*sauvetage folinique*", voir 14.2.2.7).

13.1.2.2. Analogues des purines

Les analogues des purines ont des effets antagonistes.

Positionnement

- La cladribine par voie intraveineuse ou sous-cutanée est indiquée, selon le RCP, dans la leucémie à tricholeucocytes. La cladribine par voie orale (Mavenclad®) est indiquée, selon le RCP, dans la sclérose en plaques: voir 10.14..

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Grossesse et allaitement.**
- Clofarabine: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Fludarabine: aussi anémie hémolytique; insuffisance rénale sévère (RCP).

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*



13.1.2.3. Analogues des pyrimidines

La capécitabine et le tégaful sont des prodrogues du fluorouracil.

Le tégaful est disponible sous forme d'association tégaful + giméracil + otéracil. Le giméracil ralentit le métabolisme du fluorouracil, l'otéracil diminue les effets indésirables du fluorouracil.

Le fluorouracil est aussi utilisé par voie locale (*voir 15.13.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Grossesse et allaitement.**
- Azacitidine: aussi tumeurs hépatiques malignes (RCP).
- Capécitabine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Fluorouracil, capécitabine et tégaful: également utilisation concomitante de brivudine (*voir la rubrique "Interactions"*), déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (*voir la rubrique "Effets indésirables"*).

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 tégaful:
 - 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*
- Fluorouracil, capécitabine et tégaful: toxicité accrue, **potentiellement fatale** 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.

Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Fluorouracil, capécitabine et tégaful : un dépistage du déficit en DPD est recommandé avant d'instaurer le traitement (RCP).

13.1.2.4. Autres antimétabolites

Le pémétréxed, l'hydroxycarbamide, le raltitréxed et la trifluridine sont des antimétabolites. La trifluridine est



uniquement disponible en association fixe avec le tipiracil, un inhibiteur du métabolisme de la trifluridine. L'hydroxycarbamide est également utilisé dans les formes graves de la drépanocytose (*voir 2.3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Grossesse et allaitement.**
- Raltitrexed: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Rash.
- Dyspnée, pneumopathie interstitielle.
- Neuropathie.
- Hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

Interactions

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Pémétrexed: il est nécessaire d'administrer en même temps des corticostéroïdes, de l'acide folique et de la vitamine B en prévention de la toxicité et de réactions allergiques graves.

13.1.3. Antibiotiques antitumoraux

Certains antibiotiques produits par différentes souches de *Streptomyces* et trop toxiques pour être utilisés comme antibactériens, sont dotés de propriétés antitumorales.

13.1.3.1. Anthracyclines et mitoxantrone

Positionnement

- La mitoxantrone est indiquée, selon le RCP, dans certaines tumeurs et 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'antracyclines.
- Usage simultané avec une radiothérapie.
- Insuffisance cardiaque sévère; infarctus du myocarde récent; arythmies sévères.



- Doxorubicine, épirubicine, idarubicine : aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Idarubicine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).
- 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 13.6).
- 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
- Un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est nécessaire.

13.1.3.2. Bléomycine

Positionnement

- La bléomycine est indiquée, selon le RCP, dans diverses tumeurs.
- La bléomycine est également utilisée par voie intralésionnelle dans le traitement local des verrues récalcitrantes et dans le cancer de la peau non-mélanome, sur la base de preuves limitées (indications ne figurant pas dans le RCP).
- La bléomycine peut aussi être utilisée en cas de péricardite maligne, par voie intrapéricardique (indication ne figurant pas dans le RCP).

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

13.1.3.3. 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, stomatite, syndrome hémolytique urémique.
- Ulcération en cas d'extravasation.

Grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.4. Inhibiteurs de la topo-isomérase

13.1.4.1. 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. Pour l'irinotécan sous forme liposomale (Onivyde®), aucune contre-indication spécifique n'est mentionnée.
- Topotécan: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique sévère.
- Irinotécan: aussi diarrhée sévère, diminution d'appétit, fièvre, syndrome cholinergique (rhinite, sialorrhée, sudation, bradycardie, myosis, hyperpéristaltisme) pouvant provoquer une déshydratation; augmentation



de la bilirubine et des enzymes hépatiques.

- Topotécan: aussi fatigue, diarrhée.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- L'allaitement est contre-indiqué jusqu'à 1 mois après la dernière prise d'irinotécan sous forme liposomale.

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.4.2. 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 13.6.; l'étoposide est discuté ici.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

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

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.5. Inhibiteurs des microtubules

13.1.5.1. Alcaloïdes de la pervenche

La vindésine n'est plus commercialisée depuis décembre 2023.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**



- Vincristine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Constipation et parfois iléus paralytique.
- Syndrome d'une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), avec hyponatrémie 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.

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.5.2. Taxanes

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Cabazitaxel, docétaxel: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la perméabilité capillaire avec hypotension et œdème.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Polynévrite.
- Altération des ongles, y compris décollement des ongles.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

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.



13.1.5.3. Éribuline

L'éribuline est un analogue de l'halichondrine, une substance isolée d'une 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, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.1.6. Associations d'antitumoraux

Il s'agit de l'association de daunorubicine et cytarabine sous forme liposomale.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

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

- Pour la cytarabine, voir 13.1.2.3..
- Contrairement à la cytarabine sous forme non-liposomale, la cytarabine liposomale ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Pour la daunorubicine, voir 13.1.3.1..

13.2. Thérapie ciblée

Contre-indications

- Il existe des contre-indications spécifiques pour les différentes molécules qui sont reprises dans les RCP.

13.2.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux font partie des "thérapies ciblées". Ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses ou le tissu autour de la tumeur. Certains sont souvent combinés avec la chimiothérapie.

Le bélantamab mafodotine n'est plus disponible depuis février 2024.

Positionnement

- Les anticorps monoclonaux discutés ici 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.
- Les anticorps monoclonaux qui stimulent le système immunitaire à réagir contre le cancer sont mentionnés au point 13.3..
- Certains anticorps monoclonaux sont associés à un médicament cytotoxique: bélantamab mafodotine, brentuximab védotin, enfortumab vedotin, gemtuzumab ozogamicine, inotuzumab ozogamicine, polatuzumab védotine, sacituzumab govitécan, trastuzumab déruxtécan et trastuzumab emtansine.



- Le bévacizumab est aussi parfois utilisé *off-label* dans la dégénérescence maculaire (voir 16.9).
- Le rituximab est aussi indiqué, selon le RCP, dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission (voir 9.2.), la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique (pour le MabThera®) et le pemphigus.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Inotuzumab ozogamicine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.
- Bélantamab mafodotine: infections (pneumonie, infections des voies respiratoires inférieures), troubles hématologiques, affections oculaires (p. ex. kératopathie), fièvre, fatigue, réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques et des créatine kinases.
- 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.
- Enfortumab vedotin: neuropathie périphérique sensitive, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées (y compris sévères et décès), anémie, augmentation des enzymes hépatiques, hyperglycémie (y compris acidocétose et décès), sécheresse oculaire.
- Gemtuzumab ozogamicine: hémorragies, infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, stomatite, céphalées, hépatotoxicité.
- Inotuzumab ozogamicine: thrombocytopénie, neutropénie, troubles gastro-intestinaux, réactions liées à la perfusion, céphalées, infections, hausse des enzymes hépatiques, maladie veino-occlusive hépatique, hémorragies (notamment gastro-intestinales et au niveau du système nerveux central), **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** (voir Intro.6.2.2.).
- Isatuximab: aussi réactions liées à la perfusion, hypertension, dyspnée, insomnie, douleurs dorsales, perte d'appétit et de poids, fibrillation auriculaire. Plus rarement: insuffisance cardiaque.
- Mogamulizumab: réactions liées à la perfusion, réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), infections graves.
- Obinutuzumab: voir effets indésirables du rituximab.
- Panitumumab: pneumopathie interstitielle, hypomagnésémie, hypocalcémie.
- Pertuzumab: toxicité cardiaque (réversible).
- Polatuzumab vedotine: infections, troubles hématologiques, hypokaliémie, neuropathie périphérique, troubles gastro-intestinaux, alopecie, réactions liées à la perfusion.
- Ramucirumab: effets gastro-intestinaux tels que fistules et perforation, hémorragies, événements thromboemboliques artériels, hypertension artérielle, stomatite.
- Rituximab: leuco-encéphalopathie, réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, toxicité cardiaque.
- Sacituzumab govitécan: troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, troubles électrolytiques, hyperglycémie, insomnie, anxiété, dysgueusie, alopecie, éruption cutanée et



prurit, dorsalgies et arthralgies.

- Tafasitamab: infections, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques, cancers de la peau (carcinome basocellulaire), réactions cutanées, hypogammaglobulinémie, des troubles électrolytiques, paresthésie, dysgueusie, augmentation de la créatinine sérique.
- Trastuzumab (en association ou non avec une chimiothérapie): infections, troubles hématologiques, problèmes pulmonaires, y compris la pneumonie interstitielle, cardiotoxicité, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, troubles rénales, neurotoxicité (entre autres paresthésie, dysgueusie), douleurs musculo-squelettiques, troubles dermatologiques (entre autres alopecie, rash, altération des ongles), affections oculaires, troubles psychiques (p.ex. insomnia), réactions d'hypersensibilité, réactions liées à la perfusion, mastite, œdème périphérique.
- Trastuzumab déruxtécane: infections respiratoires, problèmes pulmonaires (y compris pneumonie interstitielle), troubles hématologiques, dysfonctionnement ventriculaire gauche (FEVG), dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, troubles dermatologiques (entre autres alopecie, rash), troubles visuels, œdème périphérique, hypokaliémie, élévation des enzymes hépatiques et de créatinine.
- Trastuzumab emtansine: infections urinaires, problèmes pulmonaires (y compris pneumonie interstitielle), troubles hématologiques, cardiotoxicité (diminution de la FEVG, hypertension), hémorragie, neurotoxicité (entre autres neuropathie périphérique, dysgueusie), troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, douleurs musculo-squelettiques, troubles dermatologiques (entre autres alopecie, rash, altération des ongles), affections oculaires, œdème périphérique, hypokaliémie, élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Inotuzumab ozogamicine: 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

- 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.
- Le gemtuzumab ozogamicine peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement fatale. Une surveillance biologique et clinique est conseillée.
- Trastuzumab, trastuzumab-déruxtécane et trastuzumab-emtansine: un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est requis.

13.2.2. Inhibiteurs de protéines kinases

Les inhibiteurs de protéines kinases influencent certains mécanismes impliqués dans le développement, la croissance et la dissémination métastatique du cancer. 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.

Ils sont classés selon leur mode d'action spécifique, en inhibiteurs de l'ALK, inhibiteurs de BCR-ABL, inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de l'EGFR, inhibiteurs de FLT3, inhibiteurs de MEK, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de PI3K, ou sous le chapitre divers.

Les inhibiteurs de protéines kinases (à l'exception du temsirolimus) sont administrés par voie orale.

Les inhibiteurs de protéines kinases sont également utilisés dans le cadre de maladies immunitaires: voir 12.3.2.5..



Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Les effets indésirables suivants sont observés avec de nombreux inhibiteurs de protéines kinases:
 - Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
 - Fatigue.
 - Eruptions cutanées, troubles visuels.
 - Dépression de la moelle osseuse avec neutropénie (risque d'infections sévères), anémie, thrombocytopénie (risque d'hémorragies).
 - Troubles hépatiques.
 - **Allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes. Les molécules suivantes exposent à ce risque: le bosutinib, le céritinib, le crizotinib, l'entrectinib, le lenvatinib, le nilotinib, l'osimertinib, le ribociclib, le selpercatinib, le tépotinib, le vandétanib et le vémurafénib. Ce risque pourrait également être associé à l'ascimib, au cabozantinib, au dabrafénib, au dasatinib, à l'encorafénib, au giltéritinib, au lapatinib, au lorlatinib, à la midostaurine, au pazopanib, au sorafénib et au sunitinib. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2..
 - **Pour des informations plus détaillées, voir les RCP**

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Les inhibiteurs de protéines kinases peuvent donner lieu à de nombreuses interactions. Etant donné qu'ils sont pris par voie orale par des patients ambulatoires, tout médecin, dentiste ou pharmacien qui souhaite donner un médicament supplémentaire à ces patients doit le faire avec la plus grande prudence. Une concertation avec l'oncologue est souhaitable.** Le site Internet <https://www.cancer-druginteractions.org/> peut être consulté.
- Effet variable des aliments et médicaments qui affectent le pH gastrique sur la résorption des inhibiteurs de protéines kinases.
- Divers produits donnent lieu à un **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (voir rubrique "Effets indésirables"), lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou lorsque les concentrations sont augmentées par inhibition du métabolisme.

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.2.2.1. Inhibiteurs de l'ALK

Contre-indications

- Voir 13.2.2.



Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.2. Inhibiteurs de BCR-ABL

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.3. Inhibiteurs de BRAF

Les inhibiteurs de BRAF (dabrafénib, encorafénib, vémurafénib) sont souvent utilisés en association avec les inhibiteurs de MEK (*voir 13.2.2.8.*).

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.4. Inhibiteurs de BTK

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.5. Inhibiteurs de CDK 4/6

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*



Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.6. Inhibiteurs de l'EGFR

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.7. Inhibiteurs de FLT3

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.8. Inhibiteurs de MEK

Les inhibiteurs de MEK (binimétinib, cobimétinib, tramétinib) sont souvent utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF (*voir 13.2.2.3.*).

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*

13.2.2.9. Inhibiteurs de mTOR

Le temsirolimus n'est plus disponible en Belgique depuis octobre 2022.

Contre-indications

- *Voir 13.2.2.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.2.*

Interactions

- *Voir 13.2.2.*
- Risque accru d'angioedème en cas d'utilisation concomitante d'IECA.



- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

13.2.2.10. Inhibiteurs de PI3K

Contre-indications

- Voir 13.2.2.

Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

Interactions

- Voir 13.2.2.

13.2.2.11. Divers inhibiteurs de protéines kinases

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.
- Le fédératinib est utilisé pour le traitement de la splénomégalie liée à la myélofibrose.
- Le ruxolitinib est également utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

Contre-indications

- Voir 13.2.2.

Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

Interactions

- Voir 13.2.2.

13.2.3. Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP empêchent l'action d'une protéine (PARP) qui répare les dommages de l'ADN.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fatigue, toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, céphalées, vertiges, **tératogénicité**.
- Hémopathies malignes secondaires.
- Olaparib: aussi rash, toux, dyspnée, augmentation de la créatinine sérique, réactions d'hypersensibilité.
- Niraparib: aussi rash, toux, dyspnée, hypertension, tachycardie, infections, troubles psychiatriques, arthralgie, dorsalgie, hypokaliémie, perte de poids, photosensibilisation, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité.
- Talazoparib: aussi alopecie.

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.2.4. Inhibiteurs du protéasome

Ces médicaments inhibent l'action du protéasome, une structure cellulaire responsable de la dégradation des protéines dans la cellule.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Bortézomib: neuropathie périphérique, rash, myalgie, arthralgie, hypotension.
- Ixazomib: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, hépatotoxicité.
- Carfilzomib: neuropathie périphérique, effets indésirables cardiovasculaires (p.ex. insuffisance cardiaque, trombo-embolie veineuse), réactions liées à la perfusion.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.2.5. Inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Spasmes musculaires, alopecie, prurit, perte de poids, dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Le sonidégib et le vismodégib sont **hautement tératogènes. Deux méthodes de contraception sont nécessaires chez les femmes pendant et après le traitement (sonidégib: pendant au moins 20 mois après, vismodégib: jusqu'à 24 mois après). L'allaitement reste contre-indiqué pendant les mêmes délais. Les hommes doivent utiliser un préservatif pendant et après le traitement (sonidégib : jusqu'à 6 mois après, vismodégib: jusqu'à 2 mois après).**

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



13.3. Immunothérapie

L'immunothérapie stimule le système immunitaire à réagir contre le cancer.

Contre-indications

- Il existe des contre-indications spécifiques pour les différentes molécules qui sont reprises dans les RCP.

13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont des anticorps monoclonaux qui inhibent les régulateurs négatifs de l'activation cellulaire T. Ils sont classés en inhibiteurs de CTLA-4 et inhibiteurs de PD-1/PD-L1.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Les symptômes des réactions immunologiques sont au début souvent aspécifiques (voir Précautions particulières).**
- Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à un choc anaphylactique.
- Chaque organe peut être affecté par des effets indésirables liés au système immunitaire, rarement **aussi plusieurs mois après la dernière administration**. Souvent il s'agit de réactions cutanées (p.ex. rash, démangeaisons), mais il peut aussi s'agir de pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathie, neuropathie, méningo-encéphalite.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

- La première dose est parfois administrée plus lentement en raison du risque de réactions d'hypersensibilité. Le patient doit être surveillé de près. Parfois, une prémédication telle que des antihistaminiques et des corticostéroïdes est également administrée.
- **Les symptômes des réactions immunologiques sont au début souvent aspécifiques: diarrhée et/ou douleurs abdominales, céphalées non spécifiques, toux et dyspnée (voir Folia de juillet 2019). Le traitement de ces effets indésirables fait partie des soins spécialisés. La vigilance et un renvoi rapide en milieu hospitalier sont d'une grande importance.**

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.3.2. Thérapies cellulaires CAR-T

Les thérapies cellulaires CAR-T sont constituées de lymphocytes T génétiquement modifiés exprimant des "récepteurs d'antigènes chimériques" (CAR). Le nouveau CAR à la surface des lymphocytes T reconnaît certaines protéines spécifiques présentes sur les cellules cancéreuses et s'y lie, déclenchant ainsi une réponse immunitaire. Les thérapies CAR-T actuellement autorisées en Belgique sont des traitements par cellules CAR-T autologues anti-CD19, utilisés dans certaines hémopathies malignes. Ces traitements consistent en une dose unique après un court prétraitement par chimiothérapie lymphodéplétive.



Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Les contre-indications liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

Effets indésirables

- La plupart des patients présentent, à des degrés divers, un **syndrome de relargage des cytokines (SRC)**. Les premiers symptômes évocateurs sont notamment : fièvre, hypotension, tachycardie, frissons et hypoxie. Des SRC sévères, y compris des événements fatals ou engageant le pronostic vital, sont fréquemment observés.
- Le SRC peut être associé à une défaillance d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire) et à une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes. Dans certains cas, un syndrome d'activation des macrophages et une lymphohistiocytose hémophagocytaire peuvent survenir.
- Des **troubles neurologiques** sont fréquemment observés: par exemple, encéphalopathie, tremblements, ataxie, délire, hémiparésie, crises d'épilepsie. Ces effets indésirables neurologiques peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals.
- Des infections sont fréquemment observées. On observe aussi un risque accru de réactivation virale (par exemple du virus de l'hépatite B).
- Troubles hématologiques (y compris cytopénies prolongées), coagulopathie, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, troubles électrolytiques, hyperglycémie, hypoalbuminémie, diminution du taux d'immunoglobulines.
- Troubles gastro-intestinaux, troubles respiratoires, troubles psychiatriques, troubles cardiaques, hypertension, thrombose, dysfonction motrice, douleurs musculaires, atteinte rénale, éruption cutanée, œdème, douleur, déficience visuelle, réactions d'hypersensibilité.
- Syndrome de lyse tumorale.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

- Avant le prélèvement des globules blancs, un dépistage du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH doit être réalisé.
- Du tocilizumab doit être disponible dans l'établissement de santé qualifié, à utiliser en cas de SRC.
- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant au moins les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'effets neurologiques et d'autres toxicités.
- Les patients doivent rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques.
- Les cytopénies peuvent être présentes pendant plusieurs semaines après le traitement.
- Les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.
- L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant la thérapie CAR-T et jusqu'à la restauration de l'immunité après



le traitement.

13.3.3. Agents immunothérapeutiques divers

Les “engageurs de cellules T” sont de nouvelles formes d’immunothérapie qui visent la mort cellulaire efficace des cellules tumorales médiée par les cellules T. Ces médicaments se lient simultanément aux cellules T (via CD3) et aux antigènes spécifiques de la tumeur. Actuellement, les engageurs de cellules T bispécifiques suivants sont disponibles: blinatumomab (cible CD19), glofitamab (cible CD20), teclistamab (cible BCMA) et tebentafusp (cible gp100).

Le bacille Calmette-Guérin, le thalidomide et les analogues du thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide sont comptés parmi les médicaments d’immunothérapie non spécifique.

Le bacille Calmette-Guérin n’est plus disponible depuis janvier 2024.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Bacille de Calmette-Guérin: cystite, dyspnée, fièvre, arthralgie, infections généralisées.
- Blinatumomab: fièvre, infections, réactions liées à la perfusion, troubles neurologiques potentiellement sévères (encéphalopathie, convulsions, dysfonction cognitive), troubles hépatiques, pancréatite.
- Glofitamab: syndrome de relargage des cytokines, troubles hématologiques, infections (sepsis, COVID-19 y compris pneumonie), poussée tumorale, épanchement pleural et rash.
- Lénalidomide, pomalidomide et thalidomide: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, thromboembolie, troubles gastro-intestinaux, tératogénicité.
- Tébentafusp: syndrome de relargage des cytokines, réactions cutanées aiguës, troubles hépatiques, troubles du rythme cardiaque.
- Téclistamab: troubles hématologiques, infections (surtout infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie), syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie, neurotoxicité, douleurs musculosquelettiques, troubles gastrointestinaux, troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Le thalidomide est hautement tératogène; le lénalidomide et le pomalidomide, des analogues du thalidomide, sont considérés comme équivalents au thalidomide à cet égard.**

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

13.4. Antitumoraux divers

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement pour tous les médicaments de cette classe. La trétinoïne est hautement tératogène.**
- Anagrélide, trioxyde d’arsenic et panobinostat: facteurs de risque d’allongement de l’intervalle QT (*voir*



Intro.6.2.2).

- Pour les différentes molécules, il existe des contre-indications spécifiques mentionnées dans les RCP.

Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Lanagrélide, le trioxyde d'arsenic et le panobinostat: risque d'allongement de l'intervalle QT avec possibilité de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2).**
- Aflibercept: 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.
- Amsacrine: hypotension, convulsions, hépatotoxicité.
- Anagrélide: effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques.
- Arsenic trioxyde: syndrome d'activation des leucocytes, hyperglycémie.
- Bexarotène: leucopénie, hyperlipidémie, hypothyroïdie, réactions cutanées, céphalées, **tératogénicité**.
- Crisantaspase: troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, troubles de la coagulation et accidents thromboemboliques, neutropénie et infections, atteintes pancréatiques et hépatiques, perte de poids, douleurs musculo-squelettiques, augmentation des lipides, du cholestérol, et des triglycérides, hyperglycémie.
- Mitotane: leucopénie, troubles de la coagulation, troubles du système nerveux central.
- Panobinostat: toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, toxicité cardiaque rénale et hépatique, **tératogénicité**.
- Pégaspargase: troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, troubles de la coagulation et accidents thromboemboliques, neutropénie et infections, atteintes pancréatiques, hépatiques, rénales et neurologiques.
- Tasonermine: réactions locales, syndrome grippal, fatigue, arythmies cardiaques, hépatotoxicité.
- Témoporfine: brûlure, infection, nécrose cutanée, cicatrices dans la zone photoactivée, anémie, hémorragie, troubles gastro-intestinaux (entre autre stomatite nécrosante).
- Trabectédine: troubles hématologiques et gastro-intestinaux, hépatotoxicité, rhabdomyolyse.
- Trétinoïne: sécheresse de la peau et des muqueuses, érythème, alopecie, chéilite, céphalées, douleurs osseuses, **tératogénicité**.
- Vénétoclax: syndrome de lyse tumorale, immunosuppression, troubles gastro-intestinaux, hyperphosphatémie, **tératogénicité**.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **La trétinoïne et le vénétoclax sont hautement tératogènes.**

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*).

Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie

Ce chapitre reprend une série de médicaments antihormonaux utilisés presque exclusivement en oncologie.



13.5.1. Tamoxifène

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes bazédoxifène et raloxifène, utilisés dans l'ostéoporose, sont discutés en 9.5.3., et le clomifène utilisé dans le cadre de la procréation assistée est discuté en 6.5.1..

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 chez les femmes en pré/postménopause pour traiter un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs [voir *Folia de janvier 2021*]. Le traitement adjuvant par tamoxifène dure classiquement 5 ans. Selon le profil de risque du cancer initial, un traitement de 10 ans peut représenter un bénéfice par rapport à un traitement de 5 ans. Ce bénéfice éventuel doit être mis en balance avec les effets indésirables du tamoxifène (tels que risque de cancer de l'endomètre ou de thromboembolie).
- Il n'y a pas d'unanimité en ce qui concerne l'utilisation du tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non reprise dans le RCP [voir *Folia de juillet 2021*].
- 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.**

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 en préménopause.
- 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 1c. 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 thromboembolie veineuse. En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'immobilisation prolongée, un traitement préventif anticoagulant doit être envisagé.

13.5.2. Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes.

Positionnement

- Le fulvestrant est utilisé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs localement avancé ou métastatique (voir *Folia de janvier 2021*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

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

13.5.3. Inhibiteurs de l'aromatase

L'anastrozole, l'exémestane et le létrozole inhibent ou inactivent l'enzyme aromatase dans les tissus périphériques, et diminuent ainsi la synthèse des estrogènes à partir des précurseurs androgéniques provenant des glandes surrénales et des ovaires.

Positionnement

- Les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués, selon le RCP, en traitement adjuvant (après chirurgie) chez les femmes ménopausées avec cancer du sein précoce [voir *Folia de janvier 2021*]. Ils sont classiquement administrés pendant 5 ans. Ils sont classiquement administrés en traitement adjuvant pendant 5 ans. En fonction du profil de risque du cancer initial, l'administration supplémentaire d'inhibiteurs de l'aromatase jusqu'à 5 ans après une hormonothérapie initiale de 5 ans peut représenter un bénéfice sur certains critères d'évaluation. Le bénéfice éventuel d'une telle approche doit être mis en balance avec les effets indésirables des inhibiteurs de l'aromatase (tels que problèmes articulaires, fractures) et avec l'absence de preuves en faveur d'un effet sur la survie globale.
- Les inhibiteurs de l'aromatase sont également indiqués, selon le RCP, dans le cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée [voir *Folia de janvier 2021*].
- 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 juillet 2021*].

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Femmes en préménopause.

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

Interactions

- L'anastrozole est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le létrozole est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

13.5.4. Antiandrogènes

Ici sont discutés les antiandrogènes 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 administrés par voie orale.

L'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes des récepteurs des androgènes.

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.

Positionnement

- Les patients atteints d'un cancer de la prostate sont traités par des injections d'un agoniste de la LHRH (voir 5.3.6.) ou d'un antagoniste de la LHRH (voir 5.3.7.). Ils inhibent la croissance de la tumeur par castration chimique. Un agoniste de la LHRH peut provoquer une augmentation du taux de testostérone au début du traitement et aggraver les symptômes. Ce problème peut être résolu par un traitement anti-androgène pendant les premières semaines.
- Dans le carcinome de la prostate hormono-sensible métastatique, la castration (chimique) est la base du traitement. En complément, il existe plusieurs options thérapeutiques, notamment l'administration d'antiandrogènes pour supprimer l'action des androgènes d'origine périphériques.
- Avec le temps, un carcinome de la prostate sensible aux hormones évolue vers un carcinome de la prostate résistant à la castration (CRPC). Dans le cas du CRPC (métastatique), la castration chimique est poursuivie et des antiandrogènes peuvent aussi être utilisés.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement chez la partenaire de l'homme.**
- Abiratérone, flutamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).



Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, gynécomastie, fatigue, myopathie, baisse de libido, dysfonction érectile, alopecie, dépression, diminution de la densité osseuse et fractures, dyslipidémie et perturbation de la tolérance glycémique en cas d'utilisation prolongée.
- Effets secondaires cardiovasculaires: hypertension, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque.
- Réactions cutanées, troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatique.
- Abiratérone: aussi œdème périphérique, hypokaliémie, arythmies, infections urinaires.
- Apalutamide: aussi perte de poids, arthralgie, hypothyroïdie et dysgueusie.
- Bicalutamide: aussi anémie, pneumopathie interstitielle.
- Darolutamide: aussi neutropénie.
- Enzalutamide: aussi neutropénie, troubles neuropsychiques, convulsions.
- Flutamide: aussi insomnie, pneumopathie interstitielle.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.
- L'apalutamide est un inducteur du CYP3A4, du CYP2C19, du CYP2C9 et de la P-gp (voir Tableau Ic., Tableau Id. et Le Tableau Ie. dans Intro.6.3.).
- Le darolutamide est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'enzalutamide est un substrat du CYP2C8, et un inducteur du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le flutamide est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- **Lors de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, il convient d'utiliser un préservatif en plus d'une autre méthode de contraception. C'est également nécessaire jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement avec l'apalutamide, l'enzalutamide et le flutamide; jusqu'à 130 jours après avec le bicalutamide; et jusqu'à 1 semaine après avec le darolutamide.**
- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre attentivement les facteurs de risque cardiovasculaires (taux lipidiques, glycémie).
- Abiratérone: toujours administré en association avec la prednisone ou la prednisolone pour contrer les effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie) de l'abiratérone.
- Apalutamide et enzalutamide: la prudence s'impose chez les patients avec des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

13.5.5. Associations

L'association de l'inhibiteur de PARP niraparib (voir 13.2.3.) et de l'anti-androgène abiratérone (voir 13.5.4.) est discutée ici.

Positionnement

- Pour le positionnement des antiandrogènes dans le cancer de la prostate: voir 13.5.4..
- Compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP, dans le traitement du cancer de la prostate, le niraparib n'a d'indication que chez les patients présentant une mutation BRCA 1/2.



Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En combinaison avec le radium-223.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique, infections (surtout infections des voies urinaires).
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres appétit diminué, constipation, nausées, vomissements).
- Hépatite, troubles hépatiques.
- Hypokaliémie, augmentation de la créatinine.
- Troubles psychiatriques (insomnie, dépression, anxiété).
- Hypertension, effets cardiaques (entre autres tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque).
- Dyspnée, embolie pulmonaire, pneumopathie inflammatoire.
- Rash, dorsalgie, arthralgie, myalgie, fatigue.
- Hématurie, oedème périphérique.
- Fractures.

Grossesse et allaitement

- Lors de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, il convient d'utiliser **un préservatif** en plus d'une autre méthode de contraception efficace. C'est également nécessaire jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement. Un préservatif doit également être utilisé lors de contacts sexuels avec une femme enceinte jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.

Précautions particulières

- Abiratérone: toujours administré en association avec la prednisone ou la prednisolone pour contrer les effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie) de l'abiratérone.
- Prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.
- Cas d'hémopathies malignes secondaires avec le niraparib utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire. Aucun cas n'a été rapporté avec l'association niraparib+abiratérone utilisée dans le traitement du cancer de la prostate.

13.6. Détoxifiants utilisés dans les traitements antitumoraux

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés pour réduire la toxicité spécifique d'un médicament cytostatique ou d'un groupe de cytostatiques.
- Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2, est indiqué, selon le RCP, dans le traitement de l'extravasation d'anthracycline. Il est aussi parfois utilisé *off-label* comme antidote en cas de cardiotoxicité des anthracyclines.



- Le mesna est indiqué, selon le RCP, dans la prévention et le contrôle de la toxicité vésicale du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.
- 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.
- L'acide folinique, utilisé pour contrer les effets toxiques du méthotrexate à forte dose, est abordé au point 14.2.2.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Mesna: insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Dexrazoxane: troubles gastro-intestinaux, susceptibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



14. Minéraux et vitamines

14.1. Minéraux

14.2. Vitamines

Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. La plupart des préparations à base de minéraux et de vitamines sont enregistrées sous forme de compléments alimentaires.

14.1. Minéraux

Le calcium est abordé au chapitre 9.5.1. avec les médicaments de l'ostéoporose.

14.1.1. Fer

Positionnement

- Dans l'anémie ferriprive, il suffit généralement d'administrer le fer par voie orale. Au contraire d'un composé de fer ferrique (Fe^{3+}), le fer bivalent (Fe^{2+}) (gluconate, sulfate) a l'avantage qu'il ne doit pas être réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) pour pouvoir être absorbé. Le polysaccharide de fer trivalent semble équivalent aux sels de fer bivalents.
- De l'acide ascorbique est parfois associé au fer dans le but d'en améliorer l'absorption: l'intérêt clinique d'une telle association n'est pas clair.
- Lors du traitement d'une carence en fer, après la normalisation du taux d'hémoglobine, poursuivre la prise de fer pendant 2 à 3 mois est utile pour reconstituer les réserves en fer de l'organisme.
- La chirurgie bariatrique, comme la gastrectomie ou un bypass gastrique, peut entraîner une malabsorption et une carence en fer chronique. Un bilan biologique à la recherche d'une carence en fer après une sleeve gastrectomie est utile. Certains patients ont besoin d'une prise continue de fer.
- Le taux de fer sérique est sujet à de fortes variations. Un faible taux de ferritine est un meilleur marqueur de carence en fer, sauf dans le cas d'un syndrome inflammatoire.
- L'administration parentérale de fer ne se justifie que 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

- Hémochromatose, surcharge en fer, transfusions sanguines répétées.
- Fer dextran: insuffisance hépatique sévère, hépatite (RCP).

Effets indésirables

- Administration orale: troubles digestifs, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Il est préférable de boire les préparations orales liquides et comprimés effervescents avec une paille afin d'éviter une coloration réversible des dents.
- Administration intraveineuse: hypotension (surtout avec le complexe fer-dextran et en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant rarement 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 que l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires. Les réactions pseudo-allergiques sont plus fréquentes que les réactions allergiques. Une administration lente permet souvent d'éviter ces réactions.
- 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.

Grossesse et allaitement

- Une grossesse normale n'est pas une indication pour une supplémentation en fer [voir guideline *Zwangerschapsbegeleiding de Domus Medica*].
- Préparations orales à base de fer: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Fer carboxymaltose par voie parentérale: les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation au cours du premier trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Fer dextran, fer dérisomaltose, fer saccharose: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant toute la durée de la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Il est déconseillé d'administrer du fer sans connaître la cause de la carence en fer.
- Les préparations orales peuvent aggraver les troubles digestifs chez les personnes présentant une maladie inflammatoire intestinale.
- 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.
- Le dérisomaltose ferrique ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une bactériémie.
- 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

- 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.
- L'absorption du fer est optimisée lorsqu'il est pris 1h avant ou 2h après le repas. Cependant, l'administration de fer pendant le repas permet de réduire les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.
- Pour améliorer la tolérance, certaines sources recommandent une prise intermittente au lieu de journalière: une prise tous les 2 jours ou deux fois par semaine (utilisation *off-label*). Ceci seulement chez l'adulte et l'adolescent et sur base de preuves limitées.
- 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

14.1.1.2. Spécialités à usage parentéral

14.1.2. Fluorure

Positionnement

- Le fluorure appliqué localement (brossage quotidien des dents avec un dentifrice fluoré) protège contre les caries [voir *Folia de mars 2022* suite à l'*Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé*].
- Les bains de bouche avec une solution fluorée ne sont pas utiles en cas d'utilisation d'un dentifrice fluoré, et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans.
- Il n'y a pas d'indication étayée pour l'usage systémique de fluorure. L'utilisation de fluorure à faible dose par voie générale chez l'enfant en prévention des caries n'est pas fondée sur des preuves. L'utilisation quotidienne d'un dentifrice fluoré est suffisante.
- Les gels et les vernis fluorés sont destinés à l'application par le dentiste.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des caries.

Effets indésirables

- Utilisation chronique de doses élevées de fluorure par voie systémique: 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, en prévention de caries, est déconseillé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Posologie

- Application locale en prévention des caries [Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé]
 - Jusqu'à l'âge de 6 ans, un dentifrice pour enfants contenant 1.000 ppm (*parts par million*) de fluorure doit être utilisé. À 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).
 - Jusqu'à l'âge de 2 ans, il est recommandé d'utiliser le dentifrice en quantité équivalente à la taille d'un grain de riz (0,125 g), et entre 2 et 6 ans, en quantité équivalente à la taille d'un petit pois (0,25 g). Dans toutes les autres tranches d'âge, il est recommandé d'appliquer le dentifrice sur toute la surface de la tête de la brosse à dents (0,5-1 g).

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, diurétiques, IPP).
- Il n'existe pas d'étude étayant l'utilité du magnésium dans les crampes musculaires, en dehors d'un contexte de carence en magnésium [voir *Folia d'avril 2018*].



Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la carence en magnésium.
- Traitement et prévention de l'hypomagnésémie chez les patients traités par nutrition parentérale totale.
- Traitement et prévention de l'éclampsie et de la pré-éclampsie.
- Traitement des arythmies cardiaques et convulsions consécutives à une carence sévère en magnésium.

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.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance rénale, il y a accumulation de magnésium.
- L'administration de magnésium par voie orale est de préférence répartie en plusieurs prises par jour.

14.1.4. Potassium

Positionnement

- L'administration de potassium ne se justifie qu'en présence d'une carence en potassium. Une hypokaliémie est principalement due à une augmentation des pertes (diurétiques augmentant la perte de potassium, cirrhose hépatique) ou à une diminution des apports (dénutrition, alcoolisme chronique).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention de l'hypokaliémie.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (voir rubrique "Interactions").

Effets indésirables

- Hyperkaliémie avec risque d'arythmies pouvant être fatales (voir Intro.6.2.7).
- Troubles gastro-intestinaux (fréquents).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments pouvant causer une hyperkaliémie, tels que AINS, héparines, IECA, sartans, triméthoprime (voir Intro.6.2.7).** L'administration concomitante avec des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, éplérénone et finérénone) est contre-indiquée.



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 (jusqu'à max. 80 mEq par jour), en fonction de la situation clinique (prophylaxie ou traitement, déplétion modérée ou sévère).

14.1.5. Zinc

Positionnement

- Il n'existe pas de données en faveur de l'utilisation de zinc, en dehors d'une carence sévère avérée. Depuis septembre 2020, il n'y a plus de spécialité à base de zinc.
- Des études sur l'effet préventif ou curatif des pastilles de zinc dans les infections virales des voies respiratoires supérieures aboutissent à des résultats contradictoires.
- Il n'existe actuellement aucune preuve clinique d'un quelconque effet du zinc contre le SARS-CoV2 (responsable de la COVID-19) [voir *Folia de mai 2020*].

Effets indésirables

- En cas de surdosage: élévation des amylases, troubles gastro-intestinaux, arythmies cardiaques, anémie et thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations au cours du premier trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

14.2. Vitamines

Les vitamines liposolubles sont d'abord discutées, puis les vitamines hydrosolubles et enfin les associations de vitamines et les spécialités qui contiennent notamment des vitamines. Les associations de vitamine C et d'analgésiques sont abordées au point 8.2.4.

Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. La plupart des préparations à base de minéraux et de vitamines sont enregistrées sous forme de compléments alimentaires.

Tableau Apports Journaliers Recommandés (source: Conseil Supérieur de la Santé 2016)

VITAMINE	Apports Journaliers Recommandés (AJR)
Vitamine A (rétinol)	650-750 µg (1 µg correspond à 3,33 UI)
Vitamine B (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B ou PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B (dexpanthénol)	5 mg
Vitamine B (pyridoxine)	2-3 mg
Vitamine B (cyanocobalamine)	4 µg



Acide folique	200-300 µg
Vitamine C (acide ascorbique)	110 mg
Vitamine D (calciférol)	10-15 µg (1 µg correspond à 40 UI)
Vitamine E (α-tocophérol)	11-13 mg
Vitamine H ou B (biotine)	40 µg
Vitamine K	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

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 associations de vitamines sont largement utilisées (notamment pour leurs propriétés antioxydantes). Cependant, aucun effet protecteur n'a été prouvé concernant le cancer, les maladies cardiovasculaires ou autres problèmes de santé [voir *Folia de février 2023*].
- En cas de nutrition parentérale totale, des vitamines et oligo-éléments doivent être ajoutés dans la poche au maximum dans la semaine précédant la perfusion. En effet, ces éléments ne peuvent pas être ajoutés lors du processus de fabrication pour des raisons de stabilité.
- En cas de malabsorption ainsi qu'après certaines chirurgies bariatriques, une carence en vitamine A, D, E, K, B, en acide folique et en certains minéraux peut survenir; en cas de cholestase, une carence en vitamines liposolubles A, D, E et K peut survenir.
- Tant que la dose journalière recommandée par le Conseil Supérieur de la Santé correspond approximativement aux besoins journaliers, les vitamines sont considérées officiellement comme des denrées alimentaires ("nutriments"). Les apports journaliers recommandés (AJR) par le Conseil Supérieur de la Santé pour un adulte en bonne santé sont repris ci-dessous pour les différentes vitamines.

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 sous forme de spécialité en Belgique.

Positionnement

- Voir 14.2. et *Folia de février 2023*.
- Des suppléments sont seulement utiles en cas de carence en vitamine A, comme par exemple chez les patients présentant une cholestase ou d'autres causes de malabsorption des graisses telles que la



mucoviscidose.

- Dans nos régions, une carence en vitamine A (ou rétinol) ne se rencontre que dans le cas d'une malabsorption sévère.
- Les suppléments en bêta-carotène n'ont aucun effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et les cancers. Certaines données suggèrent que le bêta-carotène pourrait augmenter le risque de cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque de cancer du poumon [voir *Folia de février 2023*].

Contre-indications

- **Grossesse** (voir rubrique "Grossesse et allaitement").

Effets indésirables

- Hypervitaminose A : hypertension intracrânienne, hyperostose et rétinopathie.
- 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.** Les faibles doses n'ont pas été associées à un effet nocif. Lorsqu'une supplémentation est nécessaire pendant la grossesse, une dose quotidienne de 2.640 UI (800 µg) peut être utilisée, de préférence sous forme de β-carotène: l'organisme ne transforme en vitamine A que la quantité de bêta-carotène dont il a besoin.
- Pendant l'allaitement, de fortes doses (> 10.000 UI par jour) sont contre-indiquées. Une dose quotidienne de 4.165 UI (1.250 µg) peut être utilisée.

Précautions particulières

- Attention au surdosage.

14.2.1.2. Vitamine D et dérivés

La principale forme de vitamine D présente dans l'organisme est le colécalciférol (vitamine D), apportée par l'alimentation et la conversion du 7-déhydrocholestérol par les rayons UVB sur la peau. Le calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D), 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 D), responsable finalement de l'activité de la vitamine D. L'alfacalcidol (1α-hydroxy-vitamine D) est un dérivé synthétique qui se transforme en calcitriol au niveau du foie.

Positionnement

- Voir 14.2..
- Concernant la place de la vitamine D dans l'ostéoporose: voir 9.5.
- L'exposition au rayonnement UV est cruciale pour assurer le statut en vitamine D. Une carence 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.
- Une carence en vitamine D est possible chez la femme enceinte, en particulier chez les femmes avec une peau foncée et chez les femmes voilées.
- Une carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.
- Sur base de plusieurs études, il n'y a pas d'arguments, à ce jour, pour recommander chez l'adulte une supplémentation en vitamine D en dehors de ces groupes à risque [voir *Folia de juillet 2022*].
- Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant.
 - Chez tous les nourrissons et enfants jusqu'à l'âge d'un an, des suppléments quotidiens en colécalciférol (400 UI par jour) sont conseillés par toutes les sources EBM.



- Certaines sources EBM conseillent des suppléments quotidiens en colécalciférol (400 UI par jour) chez tous les enfants et adolescents présentant des facteurs de risque tels que:
 - une peau foncée
 - une faible exposition au soleil
 - un traitement par des antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique (p.ex. la carbamazépine)
- Certaines sources préconisent une supplémentation en vitamine D (400 UI par jour) chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans ou 6 ans, et durant les mois d'hiver, également chez les enfants plus âgés et les adolescents. Cet avis ne repose pas sur des études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques, mais dans l'objectif d'atteindre certaines concentrations sériques. Des incertitudes subsistent quant à la concentration sérique optimale.
- Des compléments en vitamine D sont aussi recommandés de manière individualisée après une chirurgie bariatrique, chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telle que la mucoviscidose (non mentionné dans le RCP).

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.

Contre-indications

- Hypercalcémie, calcification métastatique.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication.

Grossesse et allaitement

- Jusqu'à une dose journalière maximale de 4 000 UI, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Précautions particulières

- Un contrôle de la calcémie est recommandé en cas de traitement à des doses supérieures à 800 UI de vitamine D par jour, ou en cas d'utilisation de calcitriol, de calcifédiol ou d'alfacalcidol. Aux doses prophylactiques classiques, un tel contrôle n'est pas nécessaire.
- Des erreurs dans l'administration de vitamine D peuvent entraîner une intoxication à la vitamine D. Certaines précautions telles que l'explication de la posologie et du mode d'administration sont utiles pour éviter ces erreurs [voir *Folia de juillet 2022*].

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de calcium et à de fortes doses de vitamine D.
- L'utilisation d'antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique augmente les besoins en vitamine D, dont ils accélèrent la dégradation.

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 jusqu'à l'âge d'un an: colécalciférol 400 UI par jour, parfois doses plus élevées chez les enfants prématurés et autres enfants à risque.
- Prophylaxie chez les femmes enceintes et les personnes âgées institutionnalisées: 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*).

14.2.1.3. Tocophérol (vitamine E)

Le tocophérol n'est plus disponible depuis mai 2024.

Positionnement

- *Voir 14.2. et Folia de février 2023.*
- L'utilité de la vitamine E comme antioxydant est mise en doute. Les suppléments en vitamine E n'ont aucun effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et les cancers [*voir Folia de février 2023*].
- La cholestase et d'autres formes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose peuvent provoquer une carence de vitamine E (*voir RCP*).

Indications (synthèse du RCP)

- Carence en vitamine E due à une cholestase ou autres formes de malabsorption des graisses.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Contre-indications

- Prématurés (risque d'entérocolite nécrosante).

14.2.1.4. Vitamine K

Positionnement

- Les nouveau-nés ne disposent pas d'une quantité suffisante en vitamine K et, contrairement au lait artificiel, le lait maternel contient peu de vitamine K. La vitamine K est donc administrée à la naissance, par voie orale ou intramusculaire.
- 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 les états pathologiques associés à une cholestase, tels que 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*).
- 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 vitaminiq ue 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 exclusivement nourri au sein (administration intramusculaire unique).
- 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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.
- Attention au risque accru d'anémie hémolytique en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Posologie

- En cas d'effet excessif 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*).
- Prévention des hémorragies chez le nouveau-né : à la naissance, de préférence 1 mg par voie intramusculaire ou, si les parents refusent l'injection, 2 mg par voie orale, en une dose unique.
- Prévention des hémorragies chez le nourrisson exclusivement nourri au sein et ayant reçu la vitamine K par voie orale et non 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.

14.2.2. Vitamines hydrosolubles

14.2.2.1. Thiamine (vitamine B)

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- 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*].
- 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* [*voir Folia de mars 2016*].
- Pour prévenir le syndrome de renutrition chez les patients dénutris (ensemble des complications cliniques liées à la renutrition chez les patients dénutris), la thiamine doit être administrée avant la mise en place d'une alimentation entérale ou parentérale, particulièrement lorsque du glucose est administré.
- Il n'y a aucune preuve d'un effet positif de la thiamine sur les douleurs neuropathiques.



Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la carence en thiamine.

Effets indésirables

- Rare: Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

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 si on ne dispose pas de thiamine, la perfusion sera toutefois débutée sans attendre et 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 de façon concomitante avec d'autres vitamines du groupe B) [voir *Folia de mars 2016*].
 - 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, l'administration continue de thiamine à titre préventif à une dose de 50 mg par voie orale 2 x p.j. (éventuellement en magistrale).

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B)

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 B est rare et fait généralement partie d'une carence multiple; l'administration d'un complexe vitaminique B est indiquée dans ce cas.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B ou PP)

Positionnement

- Voir 14.2.
- Voir 14.2.3.
- La carence en nicotinamide entraîne le développement d'un syndrome nommé pellagre. La pellagre étant



généralement associée à une carence multiple (p.ex l'alcoolisme), il est conseillé d'administrer un complexe vitaminique B.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B)

La pyridoxine en monopréparation par voie orale n'est plus disponible depuis novembre 2023.

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.
- La pyridoxine (en association avec la doxylamine) est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes (voir 12.4.1.3.) [voir Folia de mars 2020].

Indications (synthèse du RCP)

- Prophylaxie et traitement des carences avérées en vitamine B6 qui peuvent survenir suite à une malnutrition, à un état pathologique spécifique ou à un traitement médicamenteux.
- Syndromes pyridoxino dépendants.

Effets indésirables

- Névrite sensorielle en cas d'utilisation pendant plusieurs mois.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). En cas d'utilisation prolongée, limiter la dose à maximum 25 mg de pyridoxine (vitamine B6) par jour (en raison du risque de neuropathie pouvant survenir chez la mère).

14.2.2.5. Vitamine B

Cette dénomination recouvre une série de cobalamines naturelles et semi-synthétiques dont l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine. Dans l'organisme, la vitamine B apparaît sous forme de cobalamide.

Positionnement

- Voir 14.2.
- Une carence en vitamine B est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.
- La carence en vitamine B peut survenir suite à une malabsorption, surtout chez les personnes âgées, après certaines chirurgies bariatriques, après gastrectomie totale et après résection de l'iléon (syndrome de l'intestin court ou "short bowel syndrom").
- Un traitement prolongé par la metformine ou par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une carence en vitamine B.
- Des carences en vitamine B chez les personnes qui suivent un régime végétarien équilibré sont très rares. 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 B. Les enfants de mères végétaliennes courent également un risque de carence en vitamine B s'ils sont exclusivement nourris au sein.
- La carence en vitamine B 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 (voir 14.2.2.6.).
- L'hydroxocobalamine est utilisée en cas d'intoxication au cyanure (voir 20.1.2.1.).



Indications (synthèse du RCP)

- Neuropathie secondaire.
- Anémie pernicieuse.
- Carence en vitamine B.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Administration et posologie

- 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).
- L'administration orale de doses élevées de cyanocobalamine (1 à 2 mg par jour, en Belgique disponible uniquement sous forme de compléments alimentaires), s'avèrerait aussi efficace que l'administration par voie intramusculaire [voir *Folia de février 2008*].

14.2.2.6. Acide folique

L'association d'acide folique et de fer a été retirée du marché en août 2020.

Positionnement

- Voir 14.2.
- Il est bien établi que l'administration d'acide folique avant la conception et dans la période périconceptionnelle (donc également avant la grossesse) diminue l'incidence d'anomalies congénitales au niveau du tube neural (voir la rubrique "Posologie") [voir *Folia d'août 2019*] [voir guideline "Zwangerschapsbegeleiding" de Domus Medica].
- 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 [voir *Folia d'octobre 2021*]. En cas d'utilisation du méthotrexate à fortes doses, de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique est administré (voir 14.2.2.7).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural (en période pré- et périconceptionnelle).
- En cas d'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 B: un traitement par des doses élevées d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B. En cas d'anémie pernicieuse, l'administration d'acide folique seul corrige uniquement l'anémie, mais pas les troubles neurologiques.

Grossesse et allaitement

- L'administration d'acide folique est recommandée avant la conception et durant la période



périsconceptionnelle (voir la rubrique “*Positionnement*”).

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Renforcement de l'activité et consécutivement de la toxicité du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégafur) par l'acide folique.
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine) 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 1 mg par jour jusqu'à normalisation du taux d'hémoglobine; dose d'entretien: 0,25 - 0,5 mg par jour. La dose d'entretien maximale est de 1 mg par jour, réparti en 2 prises.
- Traitement de l'anémie mégaloblastique ou de l'anémie d'origine médicamenteuse: 5 mg par jour pendant 4 mois.
- Concernant la réduction de la toxicité du méthotrexate: 5 à 10 mg d'acide folique une fois par semaine (le lendemain de la prise de méthotrexate) ou 1 mg par jour (sauf le jour de la prise de méthotrexate) [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Prévention des anomalies congénitales dès le désir de grossesse et jusqu'à la fin du 1 trimestre.
 - Pour la prévention primaire, l'apport d'acide folique doit être augmenté de 0,4-0,5 mg par jour dès le désir de grossesse et jusqu'à la fin du 1er trimestre; une alimentation équilibrée ne suffit pas pour atteindre cette quantité d'acide folique.
 - L'acide folique 0,4 mg n'est pas disponible sous forme de spécialité mais 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, ainsi que chez les femmes présentant une carence avérée en acide folique et chez les couples dont l'un des parents présente lui-même une malformation du tube neural, une dose plus élevée (4 mg par jour) est administrée dans la période périsconceptionnelle pour des raisons de sécurité.
 - La dose élevée (4 mg) peut également être utilisée en période périsconceptionnelle chez les femmes diabétiques et drépanocytaires.
 - Chez d'autres femmes à risque élevé d'anomalies du tube neural (comme celles prenant des antiépileptiques), ainsi que chez celles prenant de la sulfasalazine [voir 3.7.2.], l'utilisation de doses plus élevées (4 mg) d'acide folique n'est plus recommandée selon nos sources standard.

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 folique est proposé à la place de l'acide folinique, vu son coût plus faible (voir 14.2.2.6.).
- L'acide folinique est aussi utilisé comme traitement adjuvant dans certains traitements oncologiques, en cas d'intoxications, ainsi que lors d'un traitement par la pyriméthamine (voir 11.3.5.).
- Un mg d'acide lévofolinique correspond à 2 mg d'acide folinique.



Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Toxicité accrue du fluorouracil et ses prodrogues (capécitabine et tégafur).

14.2.2.8. Associations de vitamines B

Positionnement

- Voir 14.2.
- La vitamine B (thiamine) est souvent associée aux vitamines B (pyridoxine) et B (cyanocobalamine). Ces associations sont les seuls médicaments disponibles contenant des doses élevées de vitamine B.
- Il n'y a aucune preuve d'un effet positif de cette association sur les douleurs chroniques ou les névrites.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

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 preuves scientifiques concernant un effet bénéfique de la vitamine C dans les refroidissements et d'autres affections.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention des carences en vitamine C.

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.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

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.
- Risque d'hémolyse en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).



14.2.3. Associations de vitamines

Positionnement

- Voir 14.2.
- L'utilisation de préparations multivitaminées orales n'est pas utile dans nos régions, sauf chez les patients présentant une malabsorption.
- Pellagre: en Belgique, le nicotinamide est seulement disponible en préparation combinée. La pellagre étant généralement associée à une carence multiple (p.ex l'alcoolisme), il est conseillé d'administrer un complexe vitaminique B.
- 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 B 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.

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.

Contre-indications

- Revitalose C 1000® ne peut pas être utilisé en cas de phénylcétonurie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



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 H (*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 15.6.*) et dans le psoriasis (*voir 15.8.*) 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.ftm-tmf.be).

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 antiseptique et comme désinfectant.
- 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.
- L'utilisation d'antiseptiques, dans le soin des plaies p.ex., n'est pas systématiquement nécessaire: un simple nettoyage avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) ou de l'eau courante potable est souvent suffisant.
- Les antiseptiques, en cas de plaies infectées, sont à préférer aux antibiotiques à usage local qui sont associés à un plus grand risque de résistance, surtout en cas d'utilisation prolongée.
- De nombreux antiseptiques plus anciens, notamment le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium et la chlorhexidine ne sont plus recommandés pour les plaies ouvertes en raison du risque de lésions tissulaires.
- L'application de peroxyde d'hydrogène doit être limitée au nettoyage des plaies aiguës souillées dont la souillure est difficile à enlever.
- L'éosine n'a pas de place dans les soins des plaies car aucune propriété antiseptique n'a été démontrée. De plus, l'éosine donne une coloration rouge à la peau qui peut masquer l'inflammation. Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine, mais elle est toujours disponible en tant que dispositif médical.



- Les antiseptiques sont fréquemment utilisés en prophylaxie avant une intervention chirurgicale, sur une peau intacte.
- Il n'y a plus d'antiseptiques disponibles comme médicaments. D'autres sont disponibles en tant que dispositifs médicaux (et ne figurent pas dans ce Répertoire).

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 allergique) pour bon nombre d'antiseptiques, surtout le nitrofuril et plus rarement la chlorhexidine, l'hexamidine et la povidone iodée. La chlorhexidine peut en plus provoquer des réactions allergiques systémiques, voire même une anaphylaxie [voir *Folia de juin 2017*].
- La povidone iodée peut déclencher une irritation sur des surfaces mal séchées (p.ex. lors d'interventions chirurgicales).
- Ralentissement de la cicatrisation (sauf 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

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Povidone iodée: en cas d'utilisation régulière ou sur de grandes surfaces, une absorption systémique est possible, ce qui peut provoquer des problèmes au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse, et pendant la période d'allaitement.
- Chlorure de benzalkonium, cétrimide, chlorhexidine, hexamidine (RCP uniquement), hypochlorite de sodium, tosylchloramide (RCP uniquement) et peroxyde d'hydrogène (RCP uniquement): les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Chloroxyléno, clorofène et nitrofuril: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- La présence de matières organiques telles que sang, pus ou débris tissulaires, réduit l'efficacité de certaines préparations. La plaie doit toujours être soigneusement nettoyée avant d'appliquer un antiseptique.
- Certaines préparations doivent être diluées au préalable. Pour éviter les irritations et d'éventuelles brûlures, il faut suivre les recommandations du RCP ou 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. *Voir 7.1.*
- L'utilisation de différents antiseptiques au même endroit est à déconseiller vu le risque d'effet toxique (p.ex. hypochlorite de sodium et chlorhexidine en dentisterie) ou de perte d'efficacité (p.ex. la povidone iodée et le peroxyde d'hydrogène).

15.1.2. Antibiotiques et sulfamidés

La clindamycine et l'érythromycine à usage topique sont reprises avec les médicaments de l'acné (*voir 15.6.*).

Les antibactériens, utilisés par voie générale dans certaines affections de la peau, sont repris dans le chapitre Infections (*voir 11.1.*).

Positionnement

- Les antiseptiques suffisent généralement lorsqu'une désinfection de la plaie est nécessaire. L'application locale d'antibiotiques peut en effet entraîner le développement de résistances et un retard de cicatrisation. L'utilisation en prophylaxie de produits dermatologiques contenant des antibiotiques ou des sulfamidés n'est pas étayée.
- La sulfadiazine argentine utilisée (seule ou en association) pour soigner et prévenir les infections de brûlures, a été associée à un retard de cicatrisation en cas d'usage prolongé. La plus-value de ces produits dans le traitement des brûlures n'a pas été prouvée.
- Il faut éviter d'utiliser en application locale les antibiotiques pouvant aussi être employés par voie générale, en raison d'un risque de développement de résistance.
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
 - Décontamination des porteurs de SARM dans les établissements de santé: mupirocine 2% par voie nasale.
 - Impétigo en cas de lésions limitées [*voir aussi Folia de novembre 2018*]:
 - Premier choix: acide fusidique 2%.
 - Chez un porteur connu de SARM: mupirocine 2% sur la lésion.

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.
- Sulfadiazine argentine: 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.
- Sulfadiazine argentine: déficit en G6PD.

Effets indésirables

- Rarement: dermatite de contact allergique, plus fréquente avec la bacitracine qu'avec les autres antibiotiques topiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, des brûlures et une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas,



il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.

- Acide fusidique: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Mupirocine, association bacitracine + polymyxine B, sulfadiazine argentique: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).
- Les tétracyclines (oxytétracycline et tétracycline) peuvent être appliquées sans risque sur la peau au cours du premier trimestre. À partir de la 16^e semaine, l'utilisation de grandes quantités sur une peau lésée est à éviter en raison du manque de données sur la sécurité. Théoriquement, ces médicaments peuvent affecter le développement dentaire et osseux.

Précautions particulières

- Une hypersensibilité croisée peut poser des problèmes avec les antibiotiques chimiquement apparentés employés par voie systémique.

15.1.2.1. Antibiotiques

15.1.2.2. Sulfamidés

15.1.3. Antimycosiques

Positionnement

- Un traitement est débuté lorsque les mesures d'hygiène locales et de séchage ne sont pas suffisantes.
- Dans les infections mycosiques superficielles, un traitement local donne généralement un résultat satisfaisant. Un traitement oral n'est pas plus efficace, et entraîne davantage d'effets indésirables. Pour le traitement des tinea pedis, corporis et cruris (dermatophytoses), les dérivés azoliques et les allylamines (terbinafine) ont été étudiés et leur efficacité est comparable.
- Dans les infections à *Candida* (intertrigo, *tinea manuum*), le traitement avec des dérivés azoliques est le traitement le mieux documenté.
- Dans l'érythrasma dû à *Corynebacterium*, il existe des études positives concernant le traitement local avec un dérivé azolique, de l'acide fusidique ou de l'érythromycine. Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, la clarithromycine est le traitement le mieux documenté.
- Dans le *pityriasis versicolor* et comme adjuvant dans le traitement de la séborrhée du cuir chevelu avec présence de la levure *pityrosporum* (syn. *malassezia*), le sulfure de sélénium (plus disponible depuis janvier 2023), la terbinafine et le kétoconazole sont les traitements les mieux documentés.
- Les mycoses des ongles nécessitent généralement un antifongique par voie systémique (*voir 11.2*). En cas d'onychomycose de la partie distale de l'ongle ou en cas de contre-indication pour les produits à usage systémique, un vernis à ongles à base de ciclopirox [*voir Folia de janvier 2019*] ou d'amorolfine (usage moins documenté) peut être utilisé ; un limage régulier de l'ongle est nécessaire. Le traitement local a un effet plus limité que le traitement oral, mais expose à moins d'effets indésirables et présente moins de contre-indications.
- Dans l'érythème fessier du nourrisson, une crème barrière telle que l'oxyde de zinc est traditionnellement utilisée et appliquée initialement. En cas de surinfection par *Candida albicans*, un dérivé azolique est ajouté.
- Dans les dermatomycoses étendues, un antimycosique par voie systémique est souvent associé au traitement local. La tinea capitis nécessite un traitement systémique (*voir 11.2*).
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
 - Si les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes en cas d':



- infections à Candida (dermatite des langes, intertrigo): isoconazole 1%;
- infections à dermatophytes (tinea pedis, corporis, cruris): terbinafine 1% ou isoconazole 1%.
- Onychomycoses (*voir 11.2.3*): la BAPCOC opte pour un traitement systémique comme premier choix et comme alternative (mais moins efficace) pour un traitement local au ciclopirox.

Indications (synthèse du RCP)

- Amorolfine, ciclopirox: onychomycoses.
- Dérivés azoliques: infections à Candida, dermatophytoses (tinea pedis, cruris, corporis).
- Terbinafine: tinea (pedis, corporis, cruris), pityriasis versicolor.

Effets indésirables

- Dermatite de contact allergique, 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.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Amorolfine, clotrimazole, isoconazole, miconazole, sulfure de sélénium (RCP uniquement) et terbinafine: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Bifonazole, ciclopirox, kétoconazole et sulconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).

Interactions

- Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

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.

15.1.4. Antiviraux

Positionnement

- *Voir Folia de septembre 2008.*
- L'efficacité des traitements topiques antiviraux n'est pas bien établie.
- Ces antiviraux sont utilisés localement, notamment 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, seul le traitement oral est recommandé. En ce qui concerne le traitement antiviral par voie systémique dans les infections à *Herpes simplex*, voir 11.4.1.
- L'association à base d'aciclovir et d'hydrocortisone n'est pas conseillée: l'ajout de corticostéroïde expose à un risque d'aggravation de l'infection ou de surinfection.



- L'association d'héparine et de zinc est utilisée, sans preuve d'efficacité, dans le traitement précoce des infections à *Herpes simplex*.
- **Indications en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
 - Herpès labial: la place est très limitée. Choix: aciclovir 5%.
 - Herpès génital: choix: valaciclovir ou aciclovir, par voie orale uniquement.

Effets indésirables

- Réactions allergiques, souvent dues aux excipients (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Aciclovir et penciclovir: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). L'utilisation de l'aciclovir est à préférer, en raison du plus grand nombre de données issues d'études et du recul d'utilisation.
- Docosanol: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

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 (dispositif médical) 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% sont des traitements médicamenteux efficaces, mais ont été retirés du marché à cause du risque de réactions allergiques locales et systémiques et d'induction de résistances. Ces lotions peuvent encore être prescrites en préparation magistrale mais la balance bénéfice-risque est incertaine. Les risques en cas d'usage correct et occasionnel, sont plutôt limités. Ces produits exposent à des intoxications graves en cas d'ingestion. L'efficacité du traitement (bénéfices) est moins facile à déterminer, notamment en raison des incertitudes quant au profil de résistance locale.
- Il n'y a pas de place pour l'usage préventif de médicaments contre la pédiculose, car aucun effet n'a été prouvé.

15.1.6. Médicaments contre la gale

Seul le traitement médicamenteux est abordé ici. Pour d'autres mesures de prise en charge (vêtements, linge, ...),



voir *Les Cahiers de l'AVIQ: Gale commune (PDF)*.

Positionnement

- Voir *Folia d'avril 2015*.
- La crème de perméthrine à 5% a le rapport bénéfice-risque le mieux documenté.
- Le benzoate de benzyle à 25% (en préparation magistrale) peut aussi être utilisé, mais il est moins efficace et plus irritant.
- La gale ne figure pas parmi les indications dans le RCP de l'ivermectine à usage local. De plus, il s'agit d'une alternative très coûteuse.
- Une application correcte du traitement local et la décontamination de l'environnement sont essentielles pour la réussite du traitement, voir *Les Cahiers de l'AVIQ: Gale commune (PDF)*.
- Certaines guidelines conseillent de traiter les partenaires sexuels, colocataires et personnes vivant sous le même toit (asymptomatiques ou non, ayant eu un contact peau à peau de plus de 15 minutes).
- L'ivermectine par voie orale et en crème à 1 % a une activité prouvée et est probablement aussi efficace que la crème de perméthrine. Les deux voies d'administration sont reprises par la BAPCOC (voir 11.5.3.8.) et des sources EBM.
- **Traitement local (BAPCOC 2022)**
 - Un traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local.
 - Premier choix: perméthrine 5% crème (spécialité ou préparation magistrale: crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM).
 - Alternatives: ivermectine 1% local (off-label); ivermectine orale; benzoate de benzyle 25% émulsion (préparation magistrale).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la gale.

Effets indésirables

- Irritation cutanée, surtout avec le benzoate de benzyle.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Benzoate de benzyle et perméthrine les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Le contact avec les yeux doit être évité.
- Malgré un traitement efficace, des démangeaisons peuvent subsister pendant 3 à 4 semaines et les lésions ne disparaissent que lentement. Le patient doit en être averti afin d'éviter un nouvel emploi inutile de ces médicaments. Les démangeaisons peuvent être traitées avec une crème hydratante, des préparations à base de menthol ou des antihistaminiques par voie orale. Des corticostéroïdes locaux ne peuvent être utilisés que lorsque la gale n'est plus active.



Administration et posologie

- Enduire tout le corps de crème (du bord de la mâchoire jusqu'aux pieds) et laver après 8 à 12 heures. Chez les jeunes enfants et les personnes âgées, la crème doit également être appliquée sur le visage, le cuir chevelu et le cou.
- Un seul traitement avec la crème à 5% de perméthrine (en spécialité ou en magistrale: "Crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM") est généralement suffisant. Néanmoins, un deuxième traitement une semaine plus tard est de plus en plus conseillé par des experts cliniques (sans qu'il y ait d'études contrôlées), en particulier en cas d'infection persistante ou de doutes sur une application correcte.
- Le benzoate de benzyle (en magistrale: "Emulsion à 25% de benzyle benzoate FTM") doit être appliqué pendant 2 jours consécutifs. Répéter le traitement après 7 à 10 jours.
- Après chaque traitement local, il convient de laver les vêtements et les draps, voir *Les Cahiers de l'AVIQ: Gale commune (PDF)*.

15.2. Corticostéroïdes

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 du dipropionate de bétaméthasone (préparation puissante à très puissante) et du butyrate d'hydrocortisone (préparation moyennement puissante à puissante).

Positionnement

- Les corticostéroïdes en application cutanée ont une place dans le traitement d'affections inflammatoires cutanées telles que l'eczéma [voir *Folia de janvier 2023*], ou le lichen plan, et dans le traitement d'affections prolifératives telles que le psoriasis, le traitement d'affections auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et le traitement d'affections malignes au stade précoce telles que le *mycosis fongoïde*.
- En cas de psoriasis étendu les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés temporairement, mais d'autres traitements (systémiques) sont souvent plus appropriés.
- 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 et à sa localisation. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Ceci est d'autant plus important lorsque des préparations (très) puissantes sont utilisées. Il faut éviter d'appliquer des corticostéroïdes puissants sur le visage et chez le jeune enfant.
- Lors du premier traitement, on opte pour le corticostéroïde le moins puissant jugé efficace contre les symptômes. En cas de contrôle insuffisant de l'affection ou de récurrence rapide, on passe à une préparation plus puissante. En cas de symptômes graves ou persistants, il peut être utile de traiter pendant quelques jours avec une préparation (très) puissante, puis de la réduire progressivement pour passer à une préparation moins puissante.
- Une seule application par jour est généralement suffisante.

Contre-indications

- Infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques non traitées.
- Rosacée et dermatite périorale.

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, rosacée papulopustuleuse, 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 allergique 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.
- Syndrome de Cushing iatrogène (rare).
- L'arrêt brutal d'un traitement prolongé, en particulier après l'utilisation de préparations (très) puissantes, peut exposer à un effet rebond local. Cela peut entraîner une dépendance aux corticostéroïdes. Dans ce cas, il peut être judicieux de procéder à un arrêt progressif du traitement en diminuant la fréquence d'application, ou de passer éventuellement à une préparation moins puissante.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.4.
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée, d'utilisation de grandes quantités, sur de grandes surfaces ou une peau lésée, la quantité de médicament absorbée augmente.
- Préparations de cortisone peu puissantes à moyennement puissantes: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.

Précautions particulières

- L'absorption des corticostéroïdes est particulièrement importante au niveau du visage et des plis cutanés, sur une peau lésée 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).
- Les corticostéroïdes peuvent modifier l'apparence des lésions cutanées et rendre dès lors le diagnostic plus difficile.
- Il est préférable de respecter un délai d'une heure entre l'application d'un corticostéroïde et d'un autre émoullient ou corticostéroïde (pas d'étude contrôlée).

15.2.1. Préparations très puissantes

15.2.2. Préparations puissantes

La méthylprednisolone crème n'est plus disponible depuis janvier 2024.



15.2.3. Préparations moyennement puissantes

15.2.4. Préparations peu puissantes

15.2.5. Associations avec des corticostéroïdes

Positionnement

- Dans de nombreuses préparations, des corticostéroïdes sont associés à des substances telles que des antiseptiques, des antibiotiques, des antimycosiques. L'utilisation de ces associations ne repose pas sur des données probantes: elles ne donnent pas de meilleurs résultats, 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 de corticostéroïdes, d'antibiotiques ou d'antimycosiques séparément, plutôt que dans une 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 15.8*).

Contre-indications

- *Voir 15.2.*

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 15.2.*

15.3. Antiprurigineux

Ce chapitre concerne les antihistaminiques H1 à usage cutané et la difélikéfaline qui est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à usage intraveineux.

Positionnement

- L'efficacité des préparations locales contenant un antihistaminique H est souvent douteuse, et il existe un risque élevé de réactions allergiques. L'utilisation de ces produits ne repose pas sur des données probantes. Certains antihistaminiques à usage topique (p.ex. le dimétindène) ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont donc pas mentionnés ici.
- Les corticostéroïdes à usage local (*voir 15.2*) sont utilisés pour traiter les démangeaisons dues à des maladies inflammatoires de la peau. Ils n'ont pas de place dans les démangeaisons dues à une autre cause ou sans cause apparente.
- La difélikéfaline améliore légèrement le prurit et la qualité de vie chez des adultes atteints de prurit modéré à sévère associé à une maladie rénale chronique sous hémodialyse. Sa pénétration dans le SNC est faible, mais des effets indésirables centraux de type somnolence, vertiges ou confusion sont fréquents.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des affections cutanées prurigineuses locales.



- Difélikéfaline: prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les adultes sous hémodialyse.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Réactions phototoxiques (rare).
- Difélikéfaline: somnolence, paresthésies, troubles gastrointestinaux, vertiges, confusion. On ne sait pas si la difélikéfaline expose aux autres effets indésirables des opioïdes.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Diphenhydramine (RCP uniquement): les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Difélikéfaline: risque augmenté de symptômes centraux tels que somnolence et vertige en cas d'association à des sédatifs ou dépresseurs du SNC: p. ex. antihistaminiques sédatifs, opioïdes, antidépresseurs, benzodiazépines.

Précautions particulières

- Difélikéfaline: surveiller la kaliémie (risque d'hyperkaliémie).

15.4. Eczéma

Positionnement

- En cas d'eczéma atopique, la première mesure consiste à éviter autant que possible les allergènes et les facteurs aggravants (par exemple transpiration, climat chaud ou froid, certains textiles (tissus rugueux comme la laine), maladie, stress, produits d'entretien, savon et shampoing) [voir *Folia de janvier 2023*].
- L'eczéma se traite avant tout localement, avec une combinaison d'émollients et de corticostéroïdes (voir 15.2).
- Pour le traitement de l'eczéma modéré à sévère, les préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes sont plus efficaces que les préparations peu puissantes. Aucune différence n'est constatée entre les préparations puissantes et très puissantes, ni entre les préparations moyennement puissantes et puissantes (voir 15.2) [voir *Folia de janvier 2023*].
- Lors du premier traitement, on opte traditionnellement pour le corticostéroïde le moins puissant jugé efficace contre les symptômes. En cas de contrôle insuffisant de l'affection ou de récurrence rapide, on passe à une préparation plus puissante (*stratégie step-up*). En cas de symptômes graves ou persistants, une autre approche consiste à traiter pendant quelques jours avec une préparation (très) puissante, puis de la réduire progressivement pour passer à une préparation moins puissante (*stratégie step down*). Ces deux approches n'ont pas été comparées dans des études cliniques.
- Dans les formes sévères d'eczéma atopique, un traitement local avec des immunomodulateurs (tacrolimus et pimécrolimus) est parfois envisagé, principalement au niveau des zones sensibles (par exemple autour



des yeux, dans les plis cutanés). Les immunomodulateurs topiques peuvent aussi avoir une place en cas d'intolérance ou de contre-indication aux corticostéroïdes topiques. Les immunomodulateurs ne se sont pas avérés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma. Ils sont associés à un risque majoré de légers effets indésirables locaux (tels que sensation de brûlure et prurit) et un coût plus élevé (voir 15.12.) [voir Folia de janvier 2023].

- La prévention des récurrences repose essentiellement sur l'application systématique d'émollients. Une autre approche bien documentée chez les patients souffrant de récurrences fréquentes est le traitement proactif par corticostéroïdes topiques ("traitement de fin de semaine") [voir Folia de janvier 2023].
- Le traitement des autres formes de dermatite est moins étayé que le traitement de la dermatite atopique mais repose sur les mêmes principes et les mêmes produits.
- Pour les formes sévères et/ou résistantes, des traitements systémiques sont à envisager. Il s'agit du dupilumab (voir 12.3.2.2.), tralokinumab (voir 12.3.2.6.), de l'abrocitinib, du baricitinib et de l'upadacitinib (voir 12.3.2.5.).

15.5. 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Thrombophlébite superficielle.
- Contusions.
- Entorses.
- Extravasations sanguines.

Effets indésirables

- Réactions allergiques: entre autres à la térébenthine et à des extraits de plantes tels que l'arnica, l'échinacée, le calendula et la camomille.
- Le camphre peut provoquer des intoxications graves, voire mortelles, en cas d'ingestion orale accidentelle (enfants).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

15.6. Acné

Positionnement

- Voie locale
 - Agents non antibiotiques par voie locale
 - Les agents non antibiotiques constituent le traitement de base de tout type d'acné. L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques (BAPCOC 2022).
 - Peroxyde de benzoyle, appliqué localement 1 à 2 fois par jour. Il ne provoquerait pas de résistance bactérienne. La concentration à 5% est aussi efficace et provoque moins d'irritation que celle à 10%.
 - L'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, des dérivés de la vitamine A, sont une alternative au



- peroxyde de benzoyle, mais provoquent plus d'effets indésirables.
- 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.
 - Agents antibiotiques par voie locale
 - Dans les formes légères à modérées d'acné papulopustuleuse, un traitement antimicrobien local peut être associé à un traitement local non antibiotique (BAPCOC 2022).
 - Lorsqu'une antibiothérapie est initiée, des agents non antibiotiques sont associés pour éviter le développement de résistances et augmenter l'effet du traitement.
 - **Traitement antimicrobien local (BAPCOC 2022):**
 - Premier choix: clindamycine 1% (posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois).
 - Alternative (mais moins efficace en raison du développement de résistances): érythromycine 2% (préparation magistrale; posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois).
 - Associations d'antiacnéiques locaux
 - Le bénéfice des associations topiques doit être évalué par rapport aux possibilités limitées d'ajustement posologique et au risque d'effets indésirables.
 - Voie systémique
 - Antibiotiques par voie systémique
 - Les antibiotiques systémiques doivent être combinés avec des agents non antibiotiques topiques (BAPCOC 2022 et sources EBM).
 - En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, un traitement avec des antibiotiques oraux peut être instauré immédiatement.
 - **Traitement antimicrobien systémique (BAPCOC 2022):** en cas d'acné papulo-pustuleuse sévère (toujours combiné avec un traitement non antibiotique local). Premier choix: azithromycine (*voir 11.1.2.2.*) ou doxycycline (*voir 11.1.3.*).
 - Le rapport bénéfice/risque de la minocycline est moins favorable que celui des autres antibiotiques en raison du risque d'hépatotoxicité, de réactions phototoxiques et de réactions auto-immunes (p.ex. réactions de type lupique).
 - Isotrétinoïne
 - Formes graves et rebelles d'acné nodulokystique et autres formes d'acné résistantes aux traitements classiques. Dans ce cas, le traitement ne doit pas être associé à un traitement local. Elle est aussi utilisée dans un certain nombre de dermatoses génétiques rares.
 - Contraception orale
 - Toutes les associations estroprogestatives contraceptives ont un effet bénéfique sur l'acné légère à modérée. L'association fixe de cyprotérone 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 expose à un risque plus élevé de thromboembolie veineuse et d'autres effets indésirables (*voir 5.3.5.*).

Grossesse et allaitement

- **La doxycycline et les autres tétracyclines (*voir 11.1.3.*) sont contre-indiquées pendant la grossesse.**
- **L'isotrétinoïne (*voir 15.6.4.*) est formellement contre-indiquée pendant la grossesse.**

15.6.1. Benzoyle peroxyde

Positionnement

- *Voir 15.6.*



Effets indésirables

- Irritation cutanée (fréquent) et dermatite de contact allergique (rare), décoloration des textiles.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Benzoyle peroxyde: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

15.6.2. Antibiotiques à usage local

Positionnement

- Voir 15.6.

Effets indésirables

- Réactions allergiques (rare, mais le risque augmente en cas d'association avec l'adapalène).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Clindamycine et érythromycine: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

15.6.3. Acide azélaïque

Positionnement

- Voir 15.6.
- 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).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.



- Acide azélaïque: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

15.6.4. Rétinoïdes à usage local

L'adapalène et le trifarotène sont, comme la trétinoïne, des composés de type rétinoïde. La trétinoïne n'est disponible en spécialité qu'en association avec la clindamycine (*voir 15.6.5*); elle peut aussi être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de "Crème hydrophile à 0,05% de trétinoïne FTM".

Positionnement

- *Voir 15.6.*

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 et trifarotène: aussi photosensibilisation et rarement modification de la pigmentation de la peau.

Grossesse et allaitement

- Les risques liés aux rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène) sont probablement limités, leur absorption étant très faible. Par précaution, ces rétinoïdes sont aussi **contre-indiqués** pendant la grossesse dans les RCP. Il n'existe pas de "programme de prévention de la grossesse" (PPP) pour les rétinoïdes à usage local (*voir Folia de juin 2022*).

Précautions particulières

- Lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, une amélioration n'apparaît qu'après deux ou plusieurs mois; en début de traitement, une aggravation des lésions acnéiques peut même se produire.
- En cas d'une exposition au soleil lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, l'utilisation d'une protection solaire est conseillée. Il est recommandé d'utiliser une crème hydratante au début du traitement par trifarotène.

15.6.5. Associations d'antiacnéiques locaux

Positionnement, contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux des différents constituants: 15.6., 15.6.1., 15.6.2., en 15.6.4.

15.6.6. Isotrétinoïne

Positionnement

- *Voir 15.6.*

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**



- Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
- Utilisation concomitante de tétracyclines (risque d'hypertension intracrânienne).
- Allergie au soja ou aux arachides.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, phototoxicité.
- Sécheresse cutanée, prurit et fragilité cutanée.
- Élévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë.
- Hypertriglycéridémie.
- Douleurs musculo-squelettiques diffuses, hyperostose (rare).
- Troubles psychiatriques (entre autres dépression et rarement tendances suicidaires, sans preuve de lien de causalité) [voir *Folia de mars 2024, Folia de juin 2022 et Folia de février 2019*].
- Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire (fréquent), troubles visuels (rare).
- Hypertension intracrânienne bénigne.
- Bronchospasme.

Grossesse et allaitement

- **L'isotrétinoïne est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies**, incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement) [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.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.
- Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

- Des contrôles sanguins réguliers sont recommandés (tests hépatiques, lipides) avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois (RCP).
- Les personnes qui prennent de l'isotrétinoïne ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement.

15.7. Rosacée

Positionnement

- Le traitement local par le métronidazole, l'acide azélaïque (indication ne figurant pas dans le RCP, voir 15.6.3.) ou l'ivermectine est l'option la mieux fondée dans la rosacée papulopustuleuse. Les différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas claires.
- La brimonidine, un α -sympathomimétique, a comme indication (RCP) le traitement local de l'érythème dû à la rosacée (rosacée érythémato-télangiectasique). Ceci sur base de plusieurs études contrôlées. Le rapport bénéfice risque de la brimonidine n'est pas plus favorable que les autres traitements proposés



dans cette indication. Les effets indésirables sont fréquents et le prix est élevé.

- L'acide azélaïque aurait aussi un effet sur l'érythème dû à la rosacée.
- En cas de rosacée papulopustuleuse modérée à sévère, la doxycycline est utilisée pour contrôler les symptômes qui ne répondent pas à un traitement local (*voir 11.1.3.*). Cette indication n'est pas reprise dans le RCP mais est basée sur plusieurs études.
- D'autres antibiotiques sont parfois utilisés sur base de données limitées: métronidazole (*voir 11.3.3.*), azithromycine, clarithromycine, érythromycine, lorsque la prise de doxycycline ou d'autres tétracyclines n'est pas possible.

Indications (synthèse du RCP)

- Métronidazole, ivermectine: rosacée papulopustuleuse.
- Brimonidine: érythème dû à la rosacée.

Effets indésirables

- Réactions allergiques et irritations cutanées.
- Brimonidine: exacerbations de la rosacée (très fréquent), décoloration de la peau (fréquent), bouffées de chaleur, rarement allergie et angioœdème et effets systémiques cardiovasculaires (hypotension, bradycardie, vertiges).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Métronidazole: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources)
- Brimonidine et ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse (*voir 11.1.3.*).

Précautions particulières

- Brimonidine: l'augmentation progressive des doses permet de limiter l'exacerbation de la rosacée.

15.8. Psoriasis

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2018 (mis à jour le 22/10/2019).*
- Traitement local
 - Dans les formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), un traitement local est généralement suffisant: corticostéroïdes, éventuellement associés à un analogue de la vitamine D. 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.
 - Dithranol: en raison de ses effets indésirables (entre autres irritations cutanées) et de l'instabilité de la préparation magistrale, la balance bénéfique risque semble négative.



- 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, mais il est possible de l'importer de l'étranger (voir Intro.2.10.15).
 - Un traitement systémique par immunosuppresseurs peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères. Des immunosuppresseurs classiques sont utilisés, tels que le méthotrexate (voir 9.2.1.) avec comme alternative la ciclosporine (voir 12.3.1.4.). En cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à ceux-ci, on utilise des inhibiteurs du TNF (voir 12.3.2.1.), des inhibiteurs des interleukines (voir 12.3.2.2.) ou des inhibiteurs de JAK (voir 12.3.2.5.1.). Les données disponibles ne permettent pas d'établir un traitement de premier choix parmi les molécules biologiques. Le fumarate de diméthyle (voir 12.3.2.4.4.1.) et l'aprémilast (voir 12.3.2.7.3.) peuvent aussi être utilisés mais leur place n'est pas claire vu l'expérience encore limitée et le manque de données comparatives sur leur efficacité.
 - L'acitrétine, un dérivé de la vitamine A, est généralement réservée à certaines formes sévères, en particulier dans le psoriasis palmo-plantaire et dans le psoriasis pustuleux.
 - L'arthrite psoriasique est 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.

15.8.1. Analogues de la vitamine D

Positionnement

- Voir 15.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire).

Contre-indications

- Hypercalcémie et autres troubles du métabolisme du calcium.
- Enfants de moins de 12 ans.
- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Irritation cutanée, rarement allergie de contact.
- Hypercalcémie à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Analogues de la vitamine D: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

15.8.2. Corticostéroïdes + acide salicylique

Positionnement

- Voir 15.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Psoriasis chronique, érythématosquameux ou hyperkératosique et autres dermatoses érythématosquameuses (eczéma, lichénification..).



Contre-indications

- Voir 15.2.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.4.
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Préparations de cortisone peu puissantes à moyennement puissantes: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.
- Acide salicylique: les données sur l'utilisation de ce produit sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d'indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou l'expérience pratique).

15.8.3. Corticostéroïdes + analogue de la vitamine D

Positionnement

- Voir 15.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire).

Contre-indications

- Voir 15.2. et 15.8.1.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.4.
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Préparations de cortisone peu puissantes à moyennement puissantes: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.
- Analogues de la vitamine D: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).



15.8.4. Acitrétine

L'acitrétine est un dérivé synthétique de la vitamine A administré par voie orale.

Positionnement

- Voir 15.8.

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 (éventuellement associée à une PUVA-thérapie).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, ongle incarné, granulomes pyogènes, phototoxicité, conjonctivite et sécheresse oculaire (avec intolérance aux lentilles de contact).
- Atteinte hépatique.
- Hypertriglycéridémie.
- Hypertension intracrânienne bénigne

Grossesse et allaitement

- **L'acitrétine est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'acitrétine ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies**, incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant trois ans après la fin du traitement) [voir *Folia de février 2019*]. **L'acitrétine 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'acitrétine est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Des données suggèrent une diminution de l'effet contraceptif des progestatifs oraux.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.
- Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

- Prévoir des contrôles réguliers 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 après la fin du traitement.

15.8.5. Psoralènes

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 [voir *Folia de décembre 2018*].



Positionnement

- Voir 15.8.
- 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).

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

- Par mesure de précaution, l'utilisation de PUVA et de psoralènes est déconseillée pendant la grossesse.
- **L'allaitement est contre-indiqué (phototoxicité chez l'enfant).**

Précautions particulières

- 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.

Administration et posologie

- Pour le traitement du psoriasis par PUVA-thérapie, du méthoxsalène est pris 2 heures avant l'exposition aux UVA.

15.9. Kératolytiques

Positionnement

- Les spécialités mentionnées ci-dessous sont utilisées en cas de verrues. Des préparations magistrales plus fortement dosées sont parfois utilisées ("pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM").
- L'acide salicylique est aussi utilisé, sans étude clinique, en préparation magistrale en cas de lésions hyperkératosiques et dans le psoriasis, sous forme de "pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM", de "pommade émulsifiante anhydre à l'acide salicylique FTM" ou de "solution visqueuse à l'acide salicylique FTM".

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des verrues.



Effets indésirables

- Acide salicylique: irritation en cas d'utilisation prolongée. Protéger la peau saine.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. L'acide salicylique est absorbé entre 9-25% par la peau. L'application sur de petites surfaces est probablement sans risque.
- Acide salicylique: les données sur l'utilisation de ce produit sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d'indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou l'expérience pratique).

15.10. Enzymes

Positionnement

- Collagénases n'ont pas d'effet prouvé sur la résorption d'hématomes et d'œdèmes.

Indications (synthèse du RCP)

- Collagénase: élimination des dépôts fibrineux au niveau des plaies, ulcères, etc.
- Enzymes protéolytiques (bromélaïne): élimination du tissu dévitalisé lors de brûlures sévères.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Irritation locale.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Interactions

- Ne pas utiliser simultanément avec des antiseptiques, des détergents ou des savons, car ces substances peuvent inhiber l'activité des enzymes.

Précautions particulières

- La pommade ou le gel ne doit pas entrer en contact avec la peau intacte. Si nécessaire, protégez les bords de la plaie avec un pansement film ou hydrocolloïde, ou une pommade protectrice (vaseline, oxyde de zinc).
- Les préparations enzymatiques sont sensibles à la chaleur.

15.11. Préparations protectrices

Positionnement

- Ces préparations sont utilisées pour protéger la peau contre l'irritation.
- Il n'a pas été prouvé que ces préparations accélèrent la guérison des plaies.



Effets indésirables

- Dermatite de contact allergique.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, des brûlures et une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

15.12. Immunomodulateurs

- L'imiquimod favorise la formation d'interféron α et d'autres cytokines.
- Le tacrolimus (qui est aussi utilisé par voie systémique, voir 12.3.1.4.2.) et le pimécrolimus ont des propriétés anti-inflammatoires et inhibent la libération de médiateurs tels que la calcineurine.
- Le dupilumab, un inhibiteur des interleukines, a comme indication (RCP) la dermatite atopique et le prurigo nodulaire. Il est discuté en 12.3.2.2.
- Le tralokinumab, un inhibiteur des interleukines, utilisé dans la dermatite atopique. Il est discuté en 12.3.2.2.6..
- L'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib, des inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK), ont comme indication (RCP) la dermatite atopique. Ils sont discutés en 12.3.2.5..
- Lomalizumab a comme indication (RCP) dans certaines formes d'urticaire, il est discuté en 12.4.3.

Positionnement

- L'imiquimod est utilisé dans les condylomes acuminés comme alternative à la cryothérapie ou en complément de celle-ci. Il est parfois également utilisé en cas de kératose actinique (comme alternative au fluorouracile ou à la cryothérapie) ou de carcinome basocellulaire superficiel (lorsque le patient ne souhaite pas être opéré ou qu'une opération n'est pas possible).
- 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. Le tacrolimus est parfois utilisé comme traitement d'entretien intermittent (application 2 à 3 fois par semaine) en cas d'exacerbations fréquentes des zones d'eczéma (voir 15.5.).
- Le pimécrolimus et le tacrolimus sont également utilisés, sur base de données peu probantes, dans le traitement du vitiligo et du psoriasis des plis (indication ne figurant pas dans le RCP). 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.

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.
- Immunodéficience et traitements immunosuppresseurs.

Effets indésirables

- Irritation cutanée, surtout en début de traitement (fréquent à très fréquent); picotements juste après l'application.
- Risque accru de développer des infections cutanées (notamment folliculite, infections herpétiques).
- Imiquimod: également effets indésirables systémiques tels que fatigue, fièvre, myalgies.
- 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 de cancer cutané et de lymphomes cutanés (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Imiquimod, pimécrolimus et tacrolimus: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Pendant le traitement, la peau doit être protégée du soleil et des rayons UV.

15.13. Médicaments divers en dermatologie

Positionnement

- L'extrait sec de *Camellia sinensis* est indiqué (RCP) dans le traitement des condylomes acuminés. Son efficacité est prouvée dans quelques études contrôlées. Il n'est pas possible, faute de comparaison directe, de déterminer si sa balance bénéfice-risque est plus favorable que les autres traitements utilisés dans cette indication. Son application peut provoquer des réactions locales. Il ne doit pas être utilisé en cas de troubles de la fonction hépatique ou en cas d'immunosuppression. Le produit 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 neuropathiques"]. Les effets indésirables consistent en une rougeur et une douleur lancinante ou une sensation de brûlure au niveau du site d'application.
- La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel du groupe des moutardes azotées qui a pour indication le traitement topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde.
- 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 allergique 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 allergique est possible.
- Le glycopyrronium est proposé pour le traitement topique de l'hyperhidrose axillaire sévère chez l'adulte. Il expose aux effets indésirables des anticholinergiques.



- Le minoxidil est proposé en application locale pour le traitement de l'alopecie androgénique; une dermatite de contact allergique 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.
- L'acide désoxycholique en injections sous-cutanées est utilisé pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnaire. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions locales aux sites d'injection; des lésions nerveuses ont également été signalées. La balance bénéfice-risque d'un tel traitement à visée esthétique est discutable. Il n'est plus disponible depuis janvier 2023.
- La tirbanibuline est utilisée pour le traitement de la kératose actinique du visage et du cuir chevelu. Des réactions locales transitoires sont très fréquentes.

Contre-indications

- Glycopyrronium: voir Intro.6.2.3..
- Méthyle aminolévulinate: certains types de carcinomes basocellulaires, hypersensibilité à l'arachide ou au soja.
- Minoxidil: phéochromocytome.
- **Fluorouracil: grossesse.**

Effets indésirables

- Glycopyrronium: effets indésirables anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- **Le fluorouracil est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement, cette préparation étant considérée comme tératogène en raison de son mécanisme d'action. Sur une peau intacte, ce médicament est absorbé à 10%, mais son absorption augmente considérablement lorsqu'il est appliqué sur une peau lésée.**
- Acide désoxycholique, *Camellia sinensis*, capsaïcine, chlorméthine, éflornithine, méthyl aminolévulinate, minoxidil et tirbanibuline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses, une peau lésée ou les plaies ouvertes.

15.14. 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 <https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/remboursement-pansements-actifs-plaies-chroniques.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.
- La place de ces pansements actifs n'est souvent pas claire: on manque d'études cliniques rigoureuses ayant comparé l'efficacité des différents pansements actifs, ou ayant évalué leur efficacité par rapport aux



pansements classiques. La plupart des pansements actifs sont enregistrés comme dispositifs médicaux et non comme médicaments.

- Les pansements actifs sont classés ici en fonction de leurs caractéristiques générales et de leurs composants.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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 ou des troubles de la vascularisation.
- 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.
- Des compresses de gaze stériles classiques et absorbantes, certains types de compresses non adhésives et les bandages sont remboursés par l'INAMI comme préparations magistrales (voir www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_preparation_magistrale_chapitreVI.pdf).
- La classification des plaies 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.
- Pour les indications des pansements actifs, on se réfère dans la pratique 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 est-elle constituée de tissu rouge et granuleux, ou de tissu nécrotique (jaune ou noir)?
 - I: *Infection/Inflammation*: y a-t-il des signes d'infection locale ou systémique dont la plaie est le foyer?
 - M: *Moisture imbalance*: l'exsudat produit par la plaie est-il insuffisant ou excessif? La plaie est décrite comme sèche (pas d'exsudat), humide (peu d'exsudat) ou mouillée (exsudat modéré à abondant).
 - 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, des berges surélevées, ou une épithélialisation à partir des berges?
- En cas de plaies nécrosées, un débridement chirurgical ou enzymatique (voir 15.10.) est nécessaire; un débridement par humidification (débridement autolytique) (hydrogels p.ex.) ou par effet osmotique (miel p.ex.) est également possible.

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. 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. 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'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.

15.14.1. Pansements à base d'alginate

Positionnement

- Voir 15.14.
- 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 doit être découpé à la taille de la plaie et 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. Un pansement d'alginate saturé se désintègre facilement et les résidus sont parfois difficiles à enlever lors du nettoyage. Il convient d'être particulièrement prudent en cas de creusement sous les berges de la plaie et/ou de plaies tunnélisées. En cas de saturation rapide ou de contamination, un pansement à base d'alginate n'est donc pas le meilleur choix. Le gel à base d'alginate doit en général aussi être renouvelé tous les jours. Des données limitées suggèrent que le miel peut favoriser la cicatrisation des plaies, mais il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent ou de miel 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: plaie mouillée.
- 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

- Plaie sèche.
- Brûlures du 3 degré.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.14..

15.14.2. Pansements hydrocolloïdes

Positionnement

- Voir 15.14.
- 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: plaie sèche à humide.



- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Berges de plaies macérées.
- Plaies infectées.

Effets indésirables

- Voir 15.14.

Précautions particulières

- Voir 15.14.
- Certains pansements contiennent des dérivés de colofonium avec un risque de dermatite de contact allergique.

15.14.3. Pansements hydrofibres

Positionnement

- Voir 15.14.
- 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: plaie humide à mouillée.
- 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

- Plaie sèche.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.14.

15.14.4. Hydrogels

Positionnement

- Voir 15.14.
- Les hydrogels sont constitués de polymères hydrophiles qui retiennent et libèrent de l'eau. Les plaies sèches et fibrineuses 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. Des données limitées suggèrent que le miel peut favoriser la cicatrisation des plaies, mais il n'est pas prouvé que l'ajout de miel à des hydrogels accélère davantage la guérison.



Indications (synthèse du RCP)

- T: nécrose adhérente ou étendue que l'on souhaite humidifier ou pour créer une couche de gel protectrice.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.14.
- Il peut être nécessaire de protéger les bords (fragiles) de la plaie pour éviter leur ramollissement et l'irritation par l'hydrogel. Cela peut se faire avec un pansement protecteur dans lequel est coupée une ouverture, avec un pansement film ou hydrocolloïde, ou une pommade protectrice (vaseline, oxyde de zinc).

15.14.5. Pansements hydrocellulaires

Positionnement

- Voir 15.14.
- 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. 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: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Absence de creusement ou de tunnelisation sous les berges de la plaie.

Contre-indications

- Plaies fortement infectées.
- Plaie trop sèche ou trop humide.

Effets indésirables

- Voir 15.14.

Précautions particulières

- Voir 15.14.



15.14.6. Pansements interfaces

Positionnement

- Voir 15.14.
- Les pansements interfaces sont des pansements composés d'une couche de contact non adhérente qui 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 du pansement doit être évitée.
- Après une greffe cutanée (au niveau du site donneur et de la zone transplantée).
- Déchirure cutanée (*skin tears*), épidermolyse bulleuse.

Contre-indications

- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.14.

15.14.7. Pansements au charbon

Positionnement

- Voir 15.14.
- 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).

15.14.8. Pansements au miel



16. Ophtalmologie

- 16.1. Anti-infectieux
- 16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires
- 16.3. Décongestionnants
- 16.4. Mydriatiques-cycloplégiques
- 16.5. Médicaments antiglaucomateux
- 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 les pathologies de la rétine
- 16.11. Cellules épithéliales cornéennes autologues

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. Ceci est indiqué dans les directives posologiques de ces produits.

Positionnement

- Les médicaments anti-infectieux mentionnés ici ne sont indiqués, selon le RCP, 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 donc pas de traitement anti-infectieux. Selon le BAPCOC, le rinçage à l'eau (avec un gant de toilette, un coton ou un tampon d'ouate) est donc la première étape dans la prise en charge de la conjonctivite.
- Ces médicaments sont inefficaces dans les infections mycosiques et dans les affections allergiques.
- Les lentilles de contact doivent être retirées tant qu'il y a des symptômes. Après la guérison, les lentilles de contact souples doivent être remplacées.
- Antibiotiques et antiseptiques
 - **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
 - Conjonctivite aiguë:
 - Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués pour une personne en bonne santé.
 - Les antibiotiques peuvent être envisagés en cas de problèmes graves, chez les porteurs de lentilles de contact ou en l'absence d'amélioration après 3 à 4 jours de rinçage à l'eau.
 - Les antibiotiques sont en revanche indiqués chez les patients à risque (p.ex. patients immunodéprimés ou personnes souffrant d'une oculopathie).
 - Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, un gel oculaire d'acide fusidique est le premier choix.
 - Les associations de différents antibactériens ou d'antibactériens + corticostéroïdes ne sont presque jamais indiquées en première ligne. Selon le RCP, ces associations peuvent être utilisées en prophylaxie des infections postopératoires.
 - Les quinolones sont efficaces mais il existe un grand risque de développement de résistances. Elles ont une place dans le traitement des ulcères de cornée infectés graves.
 - La gentamicine sera réservée préférentiellement aux infections à *Pseudomonas Aeruginosa* et aux cas où l'antibiogramme montre que le germe responsable suspecté n'est sensible qu'à cet antibiotique.
 - Antiseptiques: leur place 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 par manque de données d'efficacité.

- L'utilisation locale de produits antibactériens, également utilisés par voie systémique (p.ex. les quinolones), peut entraîner des réactions d'hypersensibilité lors d'une utilisation ultérieure par voie systémique, et le développement de résistances.
- Antiviraux
 - L'aciclovir et le ganciclovir ont comme indication dans le RCP la kératite par Herpes Simplex.
 - Un traitement local ne suffit pas en cas de *zona ophtalmique* (voir 11.4.1.). Par manque d'études, on ne sait pas s'il est utile d'associer un traitement local à un traitement antiviral systémique. En cas d'uvéite ou de kératite herpétique, des corticostéroïdes locaux sont parfois associés au traitement antiviral.

Contre-indications

- Bacitracine + néomycine: insuffisance rénale (RCP).
- Chloramphénicol: grossesse et lactation, troubles hématopoïétiques, déficit en G6PD.

Effets indésirables

- Voir 16. Ophtalmologie
- Allergie (surtout avec la néomycine et la framycétine).
- Chloramphénicol: après usage topique prolongé (> 1 mois): cas isolés de myélodysplasie, très rarement, hypoplasie ou aplasie hématopoïétique. Augmentation du risque de cataracte chez les patients atteints d'un déficit en G6PD.
- L'emploi prolongé d'antiviraux par voie locale peut donner lieu à une kératite superficielle.

Grossesse et allaitement

- Pour la plupart des médicaments appliqués localement, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible en raison de la faible concentration systémique.
- Quinolones: **contre-indiquées pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné une atteinte du cartilage articulaire observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance** (voir 11.1.5.).
- Tétracyclines: **leur usage systémique est contre-indiqué** (voir 11.1.3.).
- Aminoglycosides: **leur usage systémique est associé à des effets toxiques tels qu'un risque d'ototoxicité** (voir 11.1.9.).

Interactions

- Eviter l'association en usage prolongé du chloramphénicol avec d'autres produits susceptibles de déprimer la moelle osseuse.

Précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie
- En cas de conjonctivite, les deux yeux doivent être traités jusqu'à 48 heures après disparition des symptômes.



16.1.1. Antiseptiques

16.1.2. Antibiotiques

16.1.3. Antiviraux

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.
 - Dans la conjonctivite allergique, la première étape consiste à éviter l'allergène responsable.
 - Une solution de sérum physiologique (gouttes, spray) ou des compresses imprégnées d'eau froide peuvent soulager temporairement les symptômes.
 - Les corticostéroïdes en spray nasal (voir 17.3.2.3.) ont un effet favorable sur les symptômes oculaires du rhume des foins.
 - Les antihistaminiques H à usage systémique (voir 12.4.1.) ont un effet positif sur les symptômes oculaires, mais moins que les corticostéroïdes par voie nasale selon certaines études.
 - Des antiallergiques à usage ophtalmique (antihistaminiques H et inhibiteurs de la libération de médiateurs) ont une place dans le traitement de la conjonctivite allergique modérée et n'ont pas d'effet sur les symptômes non-oculaires.
 - Les corticostéroïdes à usage ophtalmique n'ont qu'une place limitée dans la conjonctivite allergique sévère, sur l'avis d'un ophtalmologue. Leur utilisation doit rester exceptionnelle et aussi brève que possible (\leq 2 semaines).
 - La place des AINS à usage ophtalmique dans la conjonctivite allergique n'est pas claire par manque d'études comparatives.

16.2.1. Corticostéroïdes

Positionnement

- Voir 16.2.
- Les corticostéroïdes administrés par voie oculaire n'ont qu'une place très limitée en première ligne car ils peuvent aggraver une pathologie infectieuse ou virale. Exceptionnellement, ils peuvent être indiqués dans les formes très prononcées de conjonctivite allergique ou en cas de symptômes inflammatoires sévères dans les infections oculaires, en complément d'un traitement anti-infectieux. Un diagnostic différentiel n'étant pas toujours aisé, l'avis d'un ophtalmologue est conseillé. Les corticostéroïdes oculaires doivent être utilisés pendant une période aussi courte que possible (\leq 2 semaines) en raison des risques d'effets indésirables qui augmentent lors d'un usage prolongé.
- Les corticostéroïdes administrés par voie oculaire ont une place dans certaines pathologies (auto-immunes) de l'œil et en contexte postopératoire.

Indications (synthèse du RCP)

- Inflammation non infectieuse du segment antérieur de l'œil.
- Traumatismes dus à des agents physiques ou chimiques.



Contre-indications

- Infections oculaires non contrôlées par un traitement anti-infectieux. Lorsque l'agent infectieux est traité de façon efficace, des corticoïdes peuvent toutefois être utilisés dans certaines situations pour réduire les phénomènes inflammatoires secondaires à l'infection.

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 intraoculaire.
- Glaucome et cataracte en cas d'usage prolongé.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

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 intraoculaire).

16.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

- Voir 16.2.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage ophtalmiques n'ont qu'une place limitée dans le traitement de la conjonctivite allergique par manque d'études cliniques.

Indications (synthèse du RCP)

- Kétorolac: conjonctivite allergique.
- Prévention et traitement de l'inflammation en chirurgie [voir Folia de mai 2015].

Effets indésirables

- Voir 16. Ophthalmologie
- Réactions locales (douleur, prurit, sensation de corps étranger dans l'œil).
- Élévation de la pression intraoculaire.
- Conjonctivite et kératite ponctuée (fréquent).
- Kératite jusqu'à ulcération et perforation (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.



- Les AINS à usage systémique sont déconseillés lors du 2 trimestre et **contre-indiqués lors du 3 trimestre de la grossesse** (voir 9.1.1.).
- Les données sur leur utilisation sous forme de collyres pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes selon nos sources.

Précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie

16.2.3. Antiallergiques

Positionnement

- Voir 16.2.
- Les antihistaminiques H 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 H à usage ophtalmique apparaît après quelques minutes.
- L'acide cromoglicique (cromoglicate sodique) et le lodoxamide sont des inhibiteurs de la libération de médiateurs, ils n'agissent qu'en 3 à 5 jours; c'est pourquoi ils ont surtout une place en prévention en les instaurant dès le début de la saison pollinique.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie
- Douleur oculaire, vision floue, œdème des paupières, conjonctivite, larmoiements, irritation et prurit oculaires (difficiles à distinguer des symptômes de l'allergie sous-jacente).

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

16.2.4. Corticostéroïdes + antibiotiques

Positionnement

- Vu les risques des corticostéroïdes oculaires (voir 16.2.1.), le recours aux associations contenant des antibiotiques et des corticostéroïdes est généralement de courte durée et limité au contexte postopératoire. Un passage vers une monothérapie est à envisager dès que possible.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie, 16.1. et 16.2.1.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

16.3. 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'uvéïte.
- 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 intraoculaire.
- Effets anticholinergiques et sympathicomimétiques systémiques.
- Phényléphrine: vasodilatation secondaire.
- Cyclopentolate et atropine: risque d'hyperthermie, surveiller les populations à risque (en particulier les enfants).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Phényléphrine: en raison de ses propriétés vasoconstrictrices, éviter une administration répétée du collyre pendant la grossesse.

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.
- Risque d'usage détourné du tropicamide [voir Folia d'août 2018].
- L'instillation chez des patients inconscients sous surveillance neurologique perturbe l'analyse des réflexes photomoteurs.

16.4. Médicaments antiglaucomateux

Positionnement

- Les cholinomimétiques par voie locale ainsi que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie systémique (voir 1.4.3.) sont indiqués dans le traitement d'urgence de la crise aiguë de glaucome à angle fermé.
- 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;
 - analogues des prostaglandines et cholinomimétiques qui facilitent l'évacuation de l'humeur aqueuse;
 - α -sympathicomimétiques qui influencent à la fois la production et l'évacuation de l'humeur aqueuse;
- Les β -bloquants et les analogues des prostaglandines sont généralement utilisés parce qu'ils bénéficient d'un long recul d'utilisation et ont un bon profil d'innocuité. Certaines sources donnent une préférence aux analogues de prostaglandines en raison d'une meilleure efficacité, d'un meilleur profil de sécurité et de leur facilité d'administration (1 application/J).
- Les autres médicaments peuvent avoir une place en cas de contre-indication ou de réponse insuffisante



aux β -bloquants ou aux analogues des prostaglandines.

16.4.1. Cholinomimétiques

Positionnement

- Voir 16.4.

Contre-indications

- Iritis aigu et autres affections dans lesquelles le myosis est indésirable.
- Glaucome par bloc pupillaire (tant qu'un examen approfondi de la rétine et de sa périphérie n'a pas été réalisé).

Interactions

- La pilocarpine est un inhibiteur du CYP2A6.
- L'utilisation concomitante de pilocarpine et de latanoprost peut réduire l'efficacité de ce dernier.

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 (très fréquent).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Grossesse: selon nos sources, un autre traitement contre le glaucome sera préféré mais si l'utilisation de pilocarpine s'avère nécessaire, son utilisation peut être envisagée. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal de l'œil.

Précautions particulières

- Voir 16. Ophthalmologie

16.4.2. Bêta-bloquants

Positionnement

- Voir 16.4.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout pour les β -bloquants non cardiosélectifs: cartéolol, timolol); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardiosélectifs.
- 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).

Interactions

- Diminution de l'effet des β -mimétiques en inhalation en cas d'association à des β -bloquants sous forme



de gouttes oculaires (surtout les non cardiosélectifs: cartéolol, timolol).

- Risque accru de bradycardie et d'hypotension en cas d'association au vérapamil ou à des bêta-bloquants systémiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Selon nos sources, les bêta-bloquants sont préférés aux autres traitements dans le traitement du glaucome pendant la grossesse.
- **L'utilisation peu de temps avant l'accouchement peut entraîner une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.** Il est conseillé de surveiller le rythme cardiaque de l'enfant au moment de l'accouchement (*voir 1.5*).

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients asthmatiques. Après l'application, comprimer le canal nasolacrymal 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.

Posologie

- glaucome à angle ouvert: 1 goutte 2 fois p.j. (1 fois p.j. pour les libérations prolongées et les gels).

16.4.3. Alpha-sympathicomimétiques

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Effets indésirables

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- Conjonctivite allergique (surtout avec l'apraclonidine).
- Sécheresse de la bouche, sédation.
- Malaise général (rare).
- Brimonidine: aussi maux de tête, vision trouble et irritation oculaire.
- Brimonidine et apraclonidine: hyperhémie oculaire.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Traitement du glaucome pendant la grossesse: selon nos sources, les bêta-bloquants seront préférés. Si l'utilisation de brimonidine ou d'apraclonidine s'avère nécessaire, leur utilisation peut être envisagée. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal durant l'administration.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*



16.4.4. Analogues des prostaglandines

Positionnement

- Voir 16.4.

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophthalmologie*
- Accentuation de la pigmentation de l'iris et des paupières; hypertrichose des cils.
- Récidive ou réactivation d'une uvéite.
- Œdème maculaire cystoïde chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'inflammation intraoculaire, pseudophakie et aphakie.
- Hyperhémie conjonctivale.
- Irritation oculaire.
- Rares réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: l'utilisation des analogues des prostaglandines en collyre semble être associée à un risque d'avortements spontanés [voir *Folia de janvier 2023*]. Selon nos sources, l'utilisation des analogues des prostaglandines est possible pendant la grossesse si nécessité stricte. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal durant l'administration.
- Allaitement: il n'existe pas de données sur leur utilisation pendant l'allaitement, mais il est peu probable que l'absorption systémique soit importante.

Précautions particulières

- Voir 16. *Ophthalmologie*

Posologie

- glaucome à angle ouvert: 1 application 1 fois p.j. le soir.

16.4.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Positionnement

- Voir 16.4.

Contre-indications

- Acidose hyperchlorémique.
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophthalmologie*
- Réactions locales telles qu'irritation, hyperémie conjonctivale, vue trouble.
- Goût amer.
- Rare: réactions d'hypersensibilité; réactions générales (fatigue).

Grossesse et allaitement

- L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal de l'œil.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse



(pas ou peu d'informations).

- Allaitement: en raison de la faible absorption systémique, l'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est possible.

Précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie

16.4.6. Associations

Positionnement

- Voir 16.4.

Contre-indications

- Associations contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 16. Ophtalmologie
- Réactions d'hypersensibilité (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Voir 16.4.2., 16.4.3., 16.4.4. et 16.4.5..

Précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie

16.5. Anesthésiques locaux

Positionnement

- Les anesthésiques locaux servent à faciliter un examen médical ou peuvent être utilisés lors de situations urgentes afin de diminuer l'intensité de la douleur ou des clignements continus des yeux. Ils ne peuvent pas être remis au patient (synthèse RCP). Ils ne devraient pas être utilisés dans le soulagement de la douleur car ils peuvent retarder la guérison.

Effets indésirables

- Voir 16. Ophtalmologie
- Réactions allergiques.
- Lésions graves et irréversibles de la cornée.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).



Précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie
- Des infections sous-jacentes peuvent être masquées.
- La régénération épithéliale de la cornée est ralentie.

16.6. Larmes artificielles

Positionnement

- Les larmes artificielles sont appliquées plusieurs fois par jour sous forme de collyre, de gel ou d'onguent. Sous forme d'onguent, elles ont une place dans le traitement des formes graves de la sécheresse oculaire, et sont appliquées avant le coucher (voir Folia de mai 2020).
- 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.
- Les larmes artificielles multidoses enregistrées comme médicaments contiennent des agents conservateurs susceptibles de provoquer des réactions allergiques. Des larmes artificielles multidoses sans conservateurs sont disponibles en vente libre et enregistrées comme dispositifs médicaux (voir Folia de mai 2020).

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. Ophtalmologie

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

16.7. Agents de diagnostic en ophtalmologie

Le vert d'indocyanine, notamment utilisé pour l'angiographie ophtalmologique, est abordé au point 19.4.

16.8. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire

16.9. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine

16.9.1. Médicaments utilisés pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens et des oedèmes maculaires secondaires

L'aflibercept, le brolocizumab, le faricimab et le ranibizumab sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le faricimab est aussi inhibiteur de l'angiopoïétine 2 (Ang-2).

Positionnement

- L'aflibercept, le brolocizumab, le faricimab et le ranibizumab sont utilisés en injection intra-vitréenne pour le traitement de diverses pathologies de la rétine.
- 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 disponibles dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la plupart sans base d'études cliniques. Les études AREDS montrent un ralentissement limité de l'affection par la prise d'antioxydants et de zinc.



- Des implants à base de corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement des inflammations intraoculaires et des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses (dexaméthasone) et au diabète (dexaméthasone et fluocinolone).

Indications (synthèse du RCP)

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.
- Aflibercept et ranibizumab: aussi baisse de vision due à un œdème maculaire ou une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, certaines formes de rétinopathie du prématuré.
- Aflibercept, brolucizumab, et faricimab et ranibizumab: aussi baisse de vision due à un œdème maculaire diabétique.
- Ranibizumab: aussi rétinopathie diabétique proliférante.
- Vertéporfine: traitement photodynamique de certaines formes de néovascularisation choroïdienne.
- Dexaméthasone implant intravitréen: baisse de vision due à un œdème maculaire diabétique, œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, ou uvéite postérieure.
- Fluocinolone: baisse de vision due à l'œdème maculaire diabétique chronique, prévention des récurrences de certaines formes non infectieuses d'uvéite postérieure.

Effets indésirables

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: baisse d'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte et corps flottants vitréens; rarement endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration; risque théorique d'évènements thromboemboliques.
- Vertéporfine: troubles visuels et diminution généralement transitoire et réversible de l'acuité visuelle, douleur, œdème, inflammation et éruption au site d'injection (sévère en cas d'extravasation), photosensibilisation.
- Dexaméthasone implant intravitréen: hypertonie oculaire, inflammation intraoculaire, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, céphalées, rarement endophtalmie, rétinite nécrosante, décollement ou déchirure de la rétine.
- Fluocinolone implant intravitréen: cataracte, hypertonie oculaire, décollement de la rétine, hémorragies, baisse de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré, douleur oculaire. Chez les patients atteints d'uvéite, aussi troubles du champ visuel, fibrose maculaire, vision trouble, hypotonie oculaire, cellules dans la chambre antérieure, opacités du vitré, sensation de corps étranger dans les yeux, sécheresse oculaire, photopsie. Rarement migration ou expulsion de l'implant, endophtalmie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 ainsi que des vêtements protecteurs, les écrans solaires UV ne suffisant pas).

16.9.2. Médicaments utilisés dans les pathologies optiques héréditaires

Positionnement

- L'idébénone, un antioxydant, a comme indication dans le RCP la neuropathie optique héréditaire de Leber.
- Le voretigène néparvovec est un vecteur adénoviral destiné au transfert de matériel génétique indiqué dans la perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, chez l'adulte et les enfants (synthèse



du RCP).

Interactions

- L'idébénone est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- L'usage pendant la grossesse est déconseillé en raison de cas d'avortements spontanés mentionnés chez des femmes exposées à l'idébénone pendant la grossesse.

16.10. Cellules épithéliales cornéennes autologues

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiqes causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques.



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.*), 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, les preuves d'efficacité des traitements sont limitées, certaines sources conseillent ceci:
 - En priorité traiter la douleur, nettoyer, assécher et décongestionner le conduit auditif (à réaliser par un professionnel de santé).
 - En cas de gonflement important du conduit auditif, la réduction de l'œdème peut se faire en imprégnant un tampon auriculaire ou une mèche de gaze avec une solution à base d'acide acétique et d'hydrocortisone (p.ex. "Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM"). La mèche doit rester constamment imprégnée de produit (pendant maximum 48h).
 - En cas de tympan intact, des gouttes auriculaires acides en préparation magistrale p.ex. "Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM" ou des gouttes auriculaires (ou ophtalmiques) contenant une quinolone (*voir 16.1.2.2.*) (RCP) sont utilisées.
 - En cas de perforation du tympan, des gouttes auriculaires contenant une quinolone peuvent aussi être utilisées.
 - Un traitement antibiotique par voie systémique est indiqué en cas d'absence de réponse au traitement local, en cas de diabète ou d'immunosuppression.
 - Une infection fongique devient plus probable lorsque l'otite externe ne guérit pas, ou en cas d'otite externe récidivante. Un nettoyage des débris fongiques par un professionnel de la santé doit être réalisé. Il est important d'être attentif aux facteurs déclenchant une infection fongique: séjours répétés dans l'eau, pays tropicaux, endroits humides, eczéma du conduit auditif externe, grattage, antibiothérapie topique de longue durée, diabète, VIH/SIDA ou d'autres états immunodéprimés. Le traitement proposé sont les gouttes auriculaires acides ou des antimycosiques auriculaires locaux (pas disponibles en Belgique). La place des antimycosiques oraux n'est pas claire.
 - Les gouttes auriculaires contenant un anesthésique local ont tout au plus un effet symptomatique de courte durée. Elles sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique (RCP).
 - Certaines associations ont un rapport bénéfice/risque défavorable, surtout en raison des effets indésirables potentiels.
- En cas d'otite moyenne:
 - Les gouttes auriculaires de lidocaïne ne sont pas recommandées pour soulager la douleur dans l'otite moyenne aiguë dans le guide de pratique clinique du Worel.



- Chez un enfant porteur d'un drain, envisagez l'administration dans le conduit auditif de ciprofloxacine en gouttes auriculaires en cas d'écoulement (BAPCOC).

Contre-indications

- Lorsque le tympan est perforé, les anesthésiques locaux, la néomycine, la polymyxine B et les produits contenant de l'alcool sont contre-indiqués en raison du risque de surdité de perception irréversible.

Effets indésirables

- Néomycine, sulfamidés (et gouttes céruménolytiques): réactions allergiques.
- Anesthésiques locaux, néomycine et polymyxine B: ototoxicité et troubles de l'équilibre en cas de tympan perforé.
- En cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes à usage otique: atrophie et perforation du tympan, prolifération microbienne.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.

Interactions

- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

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.
- Éviter autant que possible l'utilisation locale d'antibiotiques aussi utilisés par voie systémique, 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

17.1.2. Céruménolytiques

17.1.3. Anesthésiques locaux

17.1.4. Associations

17.2. Maladie de Ménière, vertiges et mal des transports

17.2.1. Maladie de Ménière

Ce chapitre concerne la bétahistine.

Positionnement

- 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.*). Cependant, il existe peu de données évaluant les effets de ces médicaments dans le cadre de la maladie de Ménière.

- L'acétazolamide (*voir 1.4.3.*) est parfois utilisé *off-label* en cas de vertiges. Les preuves de l'efficacité des diurétiques dans la maladie de Ménière sont controversées, et les preuves directes de leur efficacité sur la progression de la maladie font défaut dans la littérature.
- 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Bétahistine: maladie de Ménière (voir rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- Phéochromocytome.

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux (à prendre pendant le repas), rash, prurit.

Grossesse et allaitement

- Bétahistine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de la bétahistine pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

17.2.2. Vertiges rotatoires

Positionnement

- La cinnarizine (*voir 1.10.*) et la flunarizine (*voir 10.9.2.1.*) ont des propriétés des antagonistes du calcium et des antihistaminiques sédatifs; elles sont parfois utilisées, sur base de données limitées, dans les vertiges chez les adultes. Le bénéfice potentiel doit être mis en balance avec les éventuels effets indésirables, p.ex. la sédation, les symptômes extrapyramidaux et les sentiments dépressifs.

Contre-indications

- Cinnarizine + diménhydratate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Cinnarizine + diménhydratate: somnolence, céphalées, sécheresse buccale, douleurs abdominales; rarement des symptômes extrapyramidaux parfois associés à des sentiments dépressifs.

Grossesse et allaitement

- Cinnarizine + diménhydratate: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

17.2.3. Mal des transports

- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée mais la balance bénéfique/risque doit être évaluée (surtout concernant la sédation et les effets anticholinergiques) [*voir Folia de mai 2023*].
 - Les antihistaminiques H sédatifs avec un effet antiémétique [*voir 12.4.1.*] administrés ½ à 1 heure avant le départ sont utilisés. La méclozine, la diphenhydramine et le diménhydratate, entre autres, ont été évalués dans des études. En cas de voyages de longue durée, une deuxième dose peut être



envisagée après quelques heures.

- Pour la cinnarizine [voir 1.10.], un dérivé de la pipérazine aux propriétés antihistaminiques H, il existe également des études dans le mal des transports.
- La dompéridone et le métoproclamide [voir 3.4.1.] ne sont pas efficaces dans le mal des transports.
- Le gingembre (en poudre) (non commercialisé comme médicament en Belgique) est parfois proposé dans le mal des transports mais les études, de faible qualité, ne sont pas concluantes.

17.3. Rhinite et sinusite

Ce chapitre reprend les médicaments à usage oral, les médicaments à usage nasal et les médicaments à inhaler. Certains anticorps monoclonaux sont utilisés dans des formes sévères de polyposse naso-sinusienne: le dupilumab est discuté en 12.3.2.2.2., le mépolizumab en 12.3.2.2.3. et l'omalizumab est discuté en 12.4.3..

17.3.1. Médicaments à usage oral

Sont repris ici:

- les vasoconstricteurs oraux,
- les associations d'un vasoconstricteur oral + un antihistaminique H,
- des médicaments divers.

Les antihistaminiques H par voie orale en préparations monocomposées sont discutés en 12.4.1..

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé (voir *Folia de novembre 2023*).
- Le guide de pratique clinique Rhinosinuite aiguë du WOREL mentionne: il n'existe pas d'arguments convaincants pour recommander l'utilisation d'antihistaminiques peroraux avec ou sans décongestionnants. Les preuves limitées combinées aux effets secondaires possibles nous ont amenés à ne pas recommander ce médicament chez l'adulte. L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant en raison d'effets secondaires graves.
- Avec ces préparations, une grande prudence s'impose surtout chez les personnes âgées en raison des effets indésirables possibles. Ces médicaments sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans (RCP).
- Certaines préparations renferment en plus d'un vasoconstricteur, un antihistaminique H ou du paracétamol. Il convient de tenir compte des effets indésirables des différents constituants.
- Le dupilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-4, est indiqué en cas de polyposse naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie, en addition aux corticostéroïdes par voie nasale (voir 12.3.2.2.).

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans.
- Arythmies, coronaropathie, antécédents de maladie vasculaire cérébrale et hypertension sévère ou non contrôlée.
- 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, neuropathie optique ischémique, rarement infarctus, AVC et colite ischémique.



- Antihistaminiques H: 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.
- Risque de vasoconstriction et de crise hypertensive aiguë en cas d'association avec un vasoconstricteur nasal.
- 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.
- La chlorphénamine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En raison d'un risque de neuropathie optique ischémique, la pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte ou de diminution de vision ou d'apparition de scotomes.
- En raison d'un risque de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS), la pseudoéphédrine doit être arrêtée immédiatement en cas de symptômes d'alarme: céphalées brusques ou de type "coup de tonnerre", de nausées, de vomissements, de confusion, de convulsions et/ou de troubles visuels (*voir Folia de mars 2024*).

17.3.1.1. Vasoconstricteurs oraux

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux.

17.3.1.2. Vasoconstricteur oral + antihistaminique H

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux. De plus, il n'existe pas d'arguments convaincants pour recommander l'utilisation d'antihistaminiques peroraux avec ou sans décongestionnants.

17.3.1.3. Vasoconstricteur oral + analgésique

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux.

17.3.1.4. Médicaments phytothérapeutiques oraux en cas de rhinite

Aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie.



17.3.1.5. Médicaments oraux divers en cas de rhinite

Positionnement

- Ces médicaments ont un rapport bénéfice/risque défavorable. Leur efficacité est controversée et ils peuvent provoquer des effets secondaires.

17.3.2. Médicaments à usage nasal

Sont repris ici:

- solutions salines,
- vasoconstricteurs à usage nasal,
- médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique,
- divers.

17.3.2.1. Solutions salines

Il s'agit de solutions isotoniques de chlorure de sodium pour le rinçage du nez. Il n'existe plus de solutions salines enregistrées comme médicaments en Belgique.

Positionnement

- Chez les jeunes enfants particulièrement, l'instillation ou le rinçage du nez avec une solution saline isotonique (physiologique) est à préférer à un vasoconstricteur en raison de l'absence d'effets indésirables des solutions salines isotoniques.
- Le rinçage du nez avec une solution saline isotonique est avancé comme un des traitements symptomatiques appropriés pour soulager la congestion nasale en cas de rhinosinusite aiguë par le guide de pratique clinique du WOREL.

17.3.2.2. Vasoconstricteurs par voie nasale

Positionnement

- Ces médicaments sont proposés dans la prise en charge de la rhinosinusite aiguë chez l'adulte; leur utilisation doit se limiter à 5 jours maximum.
- Les vasoconstricteurs par voie nasale sont à éviter chez l'enfant car aucun effet n'a été prouvé chez l'enfant.

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans: sprays et gouttes nasales contenant des vasoconstricteurs non pédiatriques.
- 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, rhinite médicamenteuse et parfois atrophie nasale (*voir rubrique "Précautions particulières"*).
- Effets systémiques (hypertension, effets centraux tels qu'excitation voire convulsions), surtout chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.



- Vasoconstricteurs à haute dose: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
- Naphazoline et oxymetazoline: l'utilisation prolongée de grandes quantités a été associée à une constriction prématurée du canal artériel.

Interactions

- Malgré une concentration systémique faible, il existe un risque de tachycardie et d'hypertension liées aux sympathicomimétiques en cas d'association à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) ou à un antidépresseur tricyclique.

Précautions particulières

- Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés trop fréquemment (maximum 3 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.

17.3.2.3. Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique

Positionnement

- Les préparations qui contiennent un corticostéroïde ou un antihistaminique H 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 H, mais il n'est souvent obtenu qu'après quelques jours. Il n'y a pas de différences importantes en termes d'efficacité entre les différents corticostéroïdes.
- Il existe quelques données concernant l'utilisation de corticostéroïdes à usage nasal dans la rhinosinusite aiguë non allergique chez l'adulte et les enfants de plus de 12 ans. Il est prouvé que les corticostéroïdes intranasaux sont efficaces dans la rhinosinusite chronique. La sinusite n'est pas reprise comme indication dans le RCP.
- En cas de plaintes prolongées de congestion nasale (> 7 jours), chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, un corticostéroïde intranasal peut être prescrit.
- Quelques études montrent un petit effet positif tardif des corticostéroïdes pris par voie nasale durant 14 jours sur les sinusites, chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

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).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.

Interactions

- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*)

17.3.2.3.1. Anticholinergiques

L'ipratropium en monopréparation n'est plus disponible depuis octobre 2023.

17.3.2.3.2. Corticostéroïdes

La triamcinolone n'est plus disponible depuis février 2024.



17.3.2.3.3. Antihistaminiques H

17.3.2.3.4. Corticostéroïdes + antihistaminiques H

17.3.2.4. Associations de médicaments à usage nasal

Positionnement

- Il n'existe pas de données probantes concernant l'efficacité des préparations contenant des antibiotiques ou des corticoïdes.
- 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).
- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être utilisés en première intention.
- Les anticholinergiques à usage nasal sont une option comme traitement adjuvant aux corticoïdes dans le traitement symptomatique de l'écoulement nasal persistant ou la rhinite allergique. L'ipratropium en monopréparation n'est plus disponible depuis octobre 2023.
- Certaines associations contiennent des substances allergisantes.
- Pour les préparations qui contiennent des antibiotiques ou des corticostéroïdes, il n'y a pas de données probantes concernant leur efficacité.
- La framycétine a un rapport bénéfice/risque négatif: il n'existe pas de données d'efficacité en application locale et il existe un risque de réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.
- Vasoconstricteurs à haute dose: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
- Naphazoline: l'utilisation prolongée de grandes quantités a été associée à une constriction prématurée du canal artériel

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 17.3.2.2. et 17.3.2.3..*

17.3.3. Médicaments à inhaler

Positionnement

- Il existe peu ou pas d'informations quant à l'efficacité des médicaments à inhaler dans le traitement du rhume.

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Irritation locale et réactions allergiques en cas de contact avec la peau et les yeux.
- 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.
- Camphre: intoxications sévères voire fatales en cas d'ingestion accidentelle.



Grossesse et allaitement

- Vicks Vaporub (RCP uniquement): il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- L'utilisation appropriée doit être bien expliquée (attention p.ex. aux brûlures en cas d'utilisation d'eau très chaude).

17.4. Affections oro-pharyngées

Ce chapitre reprend:

- les pastilles à sucer,
- des médicaments divers,
- les médicaments de la xérostomie,
- les médicaments de la sialorrhée.

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; insuffisance hépatique sévère (RCP).

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.*).
- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Chlorhexidine et lidocaïne: les données sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant).



selon nos sources).

- Ambroxol, amylmétacrésol, dichlorobenzylalcool: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- Flurbiprofène:
 - Premier trimestre:
 - En cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles, le risque semble être très faible.
 - Risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité.
 - Deuxième (et troisième) trimestre:
 - Une utilisation répétée ou prolongée est déconseillée.
 - L'utilisation prolongée, à fortes doses, à partir de 20 semaines de gestation, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
 - Troisième trimestre:
 - Les AINS sont contre-indiqués.
 - Risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, de fermeture prématurée du canal artériel, et d'hypertension artérielle pulmonaire.
 - Risque d'insuffisance rénale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal (même en cas de traitement de courte durée).

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.
- Bains de bouche contenant de l'alcool: utilisation prolongée à éviter, certaines études suggèrent une augmentation du risque de cancer de la sphère orale.
- Povidone iodée: ne pas utiliser de façon prolongée vu le risque d'absorption de l'iode.

17.4.1. Comprimés à sucer

17.4.2. Divers

17.4.3. Médicaments de la xérostomie

Positionnement

- Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*) représentent la cause la plus importante de bouche sèche.
- Des cholinomimétiques, telle la pilocarpine, sont utilisés en cas d'insuffisance salivaire sur glandes salivaires encore fonctionnelles (p.ex. en cas de syndrome de Sjögren). Ces médicaments ne sont pas indiqués après une radiothérapie sur les glandes salivaires.
- Il n'existe actuellement plus de spécialité à base de pilocarpine à usage systémique. La pilocarpine peut être prescrite en magistrale (pilocarpine chlorhydrate 5 mg par gélule).
- Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de l'anétholtrithione.
- 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, leur efficacité est peu étayée.

Indications (synthèse du RCP)

- Lanétholtrithione 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, ictère sévère grave (RCP).

Grossesse et allaitement

- L'anétholtrithione (RCP uniquement) : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'anétholtrithione pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Effets indésirables

- Pilocarpine: stimulation cholinergique avec nausées, vomissements, sudation, sialorrhée, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension.

17.4.4. Médicaments de la sialorrhée

Positionnement

- Le glycopyrronium, un anticholinergique sous forme de sirop, a comme indication (RCP) la sialorrhée sévère chez les enfants et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques. Il entraîne fréquemment des effets indésirables anticholinergiques et doit être réservé aux situations sévères, pour un usage par intermittence et à court terme.
- D'autres traitements sont parfois proposés, souvent *off label*, tels que d'autres anticholinergiques ou la toxine botulique.

Indications (synthèse du RCP)

- Glycopyrronium: sialorrhée sévère chez les enfants et adolescents atteints de troubles neurologiques.

Contre-indications

- Voir Intro.6.2.3.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Très fréquents: sécheresse buccale, constipation, troubles gastro-intestinaux, rétention urinaire, bouffées de chaleur, congestion nasale. Voir aussi Intro.6.2.3. pour les effets indésirables anticholinergiques.
- Troubles comportementaux.

Interactions

- Augmentation du risque d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association avec d'autres traitements ayant des propriétés anticholinergiques, e.a. certains antidépresseurs, antihistaminiques H et antipsychotiques (voir Intro.6.2.3.).
- Topiramate: potentialisation de l'effet de l'oligohydratose et de l'hyperthermie liées au topiramate.
- Opioïdes: risque de constipation sévère ou de dépression du système nerveux central en cas d'association.
- Diminution de l'effet des gastroprokinétiques.

Grossesse et allaitement

- Glycopyrronium pendant l'allaitement: le risque de problèmes pendant l'allaitement est faible, en raison de concentration systémique faible. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation.
- Glycopyrronium pendant la grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité du glycopyrronium pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).



Précautions particulières

- Risque de fausse route en cas de trouble de la déglutition.
- Risque d'infection respiratoire et de pneumonie par épaissement des sécrétions bronchiques.
- En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la posologie doit être réduite de 30%.



18. Anesthésie

- 18.1. Anesthésie générale
- 18.2. Anesthésie locale

18.1. Anesthésie générale

Positionnement

- L'administration d'anesthésiques, en vue d'une anesthésie générale, se fait par inhalation ou par injection intraveineuse ou intramusculaire. Les anesthésiques inhalés sont des gaz médicaux et ne sont pas repris dans le Répertoire.
- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.

18.1.1. Anesthésiques intraveineux

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- L'eskétamine est parfois utilisée par voie intranasale dans les épisodes dépressifs résistants (*voir 10.3.6*). La kétamine par voie intraveineuse est également proposée pour le traitement aigu des idées suicidaires graves (indication qui ne figure pas dans le RCP).
- La kétamine et l'eskétamine font de plus en plus souvent l'objet d'un usage illicite.
- Selon Pallialine.be, le thiopental est utilisé dans le cadre de l'euthanasie (associé aux curares) (usage *off-label* de la spécialité Thiopental Sodium Panpharma®). Dans le cadre de l'euthanasie, le propofol est l'alternative au thiopental en cas d'indisponibilité (*voir Folia de juillet 2019 et Folia de décembre 2022*).

Indications (synthèse du RCP)

- Anesthésiques intraveineux: induction et/ou maintien de l'anesthésie générale.
- Eskétamine: aussi analgésie dans la médecine d'urgence.
- Thiopental: aussi en association pour le contrôle des troubles convulsifs réfractaires et aussi dans la réduction de la pression intracrânienne (si une ventilation assistée est fournie).

Contre-indications

- Propofol: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2*).
- Thiopental: asthme aigu, obstruction respiratoire, choc sévère et dystrophie myotonique.

Effets indésirables

- Kétamine et eskétamine: effets indésirables tels que hallucinations, anxiété et insomnie.
- Eskétamine: associée à un risque de dépendance et d'abus (*voir 10.3.6*).
- Propofol: allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque de torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2*).
- Thiopental: associé à un risque d'arythmies, d'hypotension, de dépression respiratoire et d'addiction.

Interactions

- Kétamine et eskétamine:
 - En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central.



- En cas d'utilisation concomitante de tramadol à fortes doses: risque de dépression respiratoire.
- En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
- En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
- La kétamine et l'eskétamine sont des substrats sur CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Propofol:
 - 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.).
 - Le propofol est un substrat du CYP2B6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Thiopental:
 - En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central.
 - En cas d'utilisation concomitante avec des antidépresseurs tricycliques: risque accru d'hypotension et d'arythmies.
 - Risque accru d'hypotension en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hypotension, par exemple: IECA et sartans, antipsychotiques phénothiazinidiques, diurétiques, méthyl dopa, moxonidine, dérivés nitrés, antihypertenseurs vasodilatateurs et les alpha-bloquants.
 - Le thiopental est comme tous les barbituriques un inducteur de diverses isoenzymes CYP (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

18.1.2. Opiïdes utilisés dans le cadre de l'anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- L'alfentanil, le fentanyl, le piritamide, le rémifentanil et le sufentanil sont des opioïdes utilisés dans le cadre de l'anesthésie, et sont donc abordés dans ce chapitre. Les opioïdes utilisés dans la prise en charge des douleurs (post-opératoires), sont abordés dans le chapitre 8.3..

Interactions

- L'alfentanil, le fentanyl et le sufentanil sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'alfentanil est en outre un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

18.1.3. Curares (paralysants neuromusculaires)

Les curares empêchent la transmission des impulsions nerveuses motrices aux muscles squelettiques (bloc neuromusculaire), ce qui provoque une relaxation musculaire. Il existe deux types de curares: les curares dépolarisants (suxaméthonium) et les curares non dépolarisants (atracurium, cisatracurium, mivacurium, rocuronium).

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- Selon Pallialine.be, les curares sont également utilisés en *off-label* dans le cadre de l'euthanasie (en association avec le thiopental (ou le propofol)).

Indications (synthèse du RCP)

- Relaxation musculaire dans le cadre d'une anesthésie.



Interactions

- Curares non dépolarisants:
 - La néostigmine et la pyridostigmine, des inhibiteurs des cholinestérases (*voir 10.10.*), peuvent neutraliser le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium ou le rocuronium. Le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium est également neutralisé par le sugammadex (*voir 18.1.4.*).
 - Le bloc neuromusculaire peut être renforcé ou prolongé par les antibiotiques (surtout les aminoglycosides), les antiarythmiques, les diurétiques (p.ex. le furosémide), le lithium et les préparations à base de magnésium.
- Curares dépolarisants (suxaméthonium):
 - Les inhibiteurs des cholinestérases ne neutralisent pas le bloc neuromusculaire, voire même le prolongent.
 - Autres médicaments susceptibles de prolonger le bloc neuromusculaire: antibiotiques (surtout aminoglycosides), lithium, estrogènes et contraceptifs contenant des estrogènes.

Précautions particulières

- Chez les patients atteints de myasthénie grave, l'effet des curares peut être plus prononcé et de durée imprévisible.
- Les curares (même en cas d'euthanasie) ne peuvent être administrés qu'aux patients sous sédation profonde car ils paralysent les muscles mais n'ont aucune influence sur la conscience.
- Un risque accru de réaction anaphylactique aux anesthésiques curarisants en cas d'exposition préalable à la pholcodine n'est pas exclu. La prudence est conseillée en cas d'intervention chirurgicale impliquant l'usage d'un anesthésique au curare [*voir Folia d'août 2022 et Folia de novembre 2022*].

18.1.4. Antagonistes des curares

Le sugammadex neutralise le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium.

La néostigmine et la pyridostigmine, des inhibiteurs des cholinestérases (*voir 10.10.*), neutralisent le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium ou le rocuronium.

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.

Précautions particulières

- Le sugammadex peut diminuer l'effet des contraceptifs oraux. Des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires pour assurer une contraception efficace (*voir RCP*).

18.1.5. Sédatifs utilisés en anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- Le midazolam, le rémimazolam et d'autres benzodiazépines telles que l'alprazolam, le diazépam et le lorazépam (*voir 10.1.1.*) sont utilisés en anesthésie comme anxiolytiques et sédatifs. C'est également le cas des α -agonistes clonidine (*voir 1.1.2.*, indication non reprise dans le RCP) et dexmédétomidine.
- Le midazolam est aussi utilisé en *off-label* dans le cadre de la sédation palliative selon Palliaguide.be.

Interactions

- Le midazolam est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).



18.1.6. Anticholinergiques utilisés en anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- L'atropine (*voir 1.8.4.1.*) et la scopolamine (syn. hyoscine), des anticholinergiques, sont utilisés comme prémédication en anesthésie. Le glycopyrronium, un autre anticholinergique, est utilisé en peropératoire pour diminuer les sécrétions, entre autres salivaires. Il est aussi utilisé pour contrecarrer les effets indésirables cholinergiques des antagonistes des curares.
- Ces anticholinergiques sont également administrés, dans le cadre des soins palliatifs, pour la prévention et la prise en charge des râles agoniques (syn. râles de fin de vie), voir Palliaguide.be.

18.2. Anesthésie locale

Les anesthésiques locaux sont des esters (benzocaïne, chloroprocaine, oxybuprocaine, procaine, proxymétacaïne, tétracaïne) ou des amides (articaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Certains sont uniquement destinés à un 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 16.5..

Positionnement

- Plusieurs solutions anesthésiques locales contiennent de l'adrénaline (épinéphrine), qui est utilisée pour son effet vasoconstricteur et permet de ralentir la résorption au niveau du site d'injection et de prolonger ainsi la durée de l'anesthésie locale. Les solutions anesthésiques locales peuvent aussi contenir un agent conservateur.
- Les préparations contenant des anesthésiques locaux pour application cutanée ont comme indications (RCP) l'anesthésie de surface avant une chirurgie cutanée superficielle ou une ponction ou sont utilisées pour soulager les douleurs neuropathiques suite à un zona.
- L'articaïne a comme indication (RCP) l'anesthésie locale en dentisterie. Elle a une bonne pénétration osseuse et une courte demi-vie.

Contre-indications

- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline sont contre-indiquées pour l'anesthésie des organes à circulation terminale (doigts, orteils, nez, oreilles, pénis), vu le risque de nécrose.

Effets indésirables

- Réactions allergiques avec les esters (et rarement avec les amides): surtout des réactions locales; les réactions anaphylactiques sont rares. 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) et du système cardiovasculaire (collapsus cardio-vasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque): en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire. L'utilisation topique sur la peau ou les muqueuses peut aussi exposer à un risque de surdosage.
- Articaïne: neurotoxicité un peu plus fréquente, probablement due aux concentrations plus élevées qui sont utilisées.
- Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux.
- Préparations contenant de l'adrénaline: aussi hypertension, arythmies et angor, surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire.
- Prilocaïne et benzocaïne: aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et en cas de surdosage



(application étendue ou de grandes quantités, temps d'application excessif).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, notamment la bradycardie, lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux pendant l'accouchement, comme lors d'une anesthésie péridurale. Une méthémoglobinémie fœtale a été signalée avec des doses élevées de prilocaïne.

Interactions

- La ropivacaïne et la lidocaïne sont des substrats du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). La bupivacaïne et la lidocaïne sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans 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 2 et 8°C, les préparations sans adrénaline peuvent être conservées à température ambiante.
- Anesthésiques locaux injectables: utiliser avec prudence chez les patients épileptiques, chez ceux souffrant de troubles cardiaques ou de troubles respiratoires.
- Anesthésiques locaux cutanés: éviter le contact avec les yeux. La quantité de produit à utiliser varie selon l'indication, le site d'application et l'âge; il est recommandé de lire attentivement le RCP.
- Certains emplâtres contiennent de l'aluminium ou du fer (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*].



19. Agents de diagnostic

- 19.1. Agents de radiodiagnostic
- 19.2. Agents de diagnostic par résonance magnétique
- 19.3. Tuberculine
- 19.4. Autres agents de diagnostic

Les hormones et polypeptides d'origine hypothalamo-hypophysaire utilisés comme agents de diagnostic en endocrinologie, sont repris dans le chapitre Système hormonal (*voir 5.2. et 5.5.*). Les agents de diagnostic utilisés en dermatologie (tests cutanés) sont abordés dans le chapitre Immunité (*voir 12.4.4.*) et les agents de diagnostic utilisés en ophtalmologie sont repris dans le chapitre Ophtalmologie (*voir 16.3., 16.5. et 16.7.*).

19.1. Agents de radiodiagnostic

Les agents de radiodiagnostic visent à augmenter la densité des tissus, des organes ou des structures dans lesquels ils sont introduits ou absorbés. Les rayons X sont ainsi plus fortement absorbés, ce qui permet de mieux visualiser certaines structures. Les agents de radiodiagnostic les plus couramment utilisés sont les produits iodés et le baryum.

19.1.1. Produits iodés

La radiodensité des produits iodés dépend de la concentration en iode, tandis que les effets indésirables dépendent largement de l'osmolalité de la solution.

La répartition dans l'organisme dépend des propriétés pharmacocinétiques et physiques du produit de contraste. Les préparations peuvent être ioniques ou non ioniques.

Les dimères non ioniques ont le meilleur rapport radiodensité/osmolalité, mais leur viscosité les rend plus difficiles à utiliser et peut affecter la distribution dans le corps.

Les produits de contraste iodés sont subdivisés comme suit:

- esters iodés pour lymphographie et hystérosalpingographie
- préparations de haute osmolalité (monomères ioniques)
- préparations de faible osmolalité ou d'iso-osmolalité (monomères non ioniques et dimères non ioniques).

Contre-indications

- Hyperthyroïdie sévère.

Effets indésirables

- Réactions (pseudo)allergiques, même après prise orale; celles-ci peuvent apparaître jusqu'à 48 heures après l'administration. Les réactions peuvent réapparaître en cas de réexposition au même produit ou à un autre produit de contraste iodé.
- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.
- Instabilité hémodynamique.
- Néphrotoxicité (en particulier chez les patients à risque, p. ex. les patients dont la fonction rénale est réduite ou les personnes âgées, et en cas d'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques): risque moindre avec les substances de faible osmolalité.
- Hypo- ou hyperthyroïdie, surtout chez les patients qui ont déjà des troubles thyroïdiens.
- Nausées et vomissements (moins fréquent à jeun).
- Sensation de chaleur, douleur et réactions cutanées: nettement moins fréquent avec les substances de faible osmolalité (en particulier avec les préparations non ioniques).



Grossesse et allaitement

- Grossesse: les produits de contraste ne peuvent être utilisés que dans des situations bien précises. Les données limitées d'utilisation pendant la grossesse sont toutefois rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement:
 - Produits de haute osmolarité et ioversol et iobitridol: interrompre l'allaitement pendant 24 heures.
 - Iopromide: il est recommandé d'interrompre l'allaitement.
 - Autres produits de faible osmolarité: l'allaitement peut être poursuivi.

Interactions

- Risque accru d'acidose lactique provoquée par la metformine.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Une hydratation supplémentaire diminue le risque d'insuffisance rénale due aux produits de contraste chez les personnes à risque.
- Lorsque l'utilisation d'un produit de contraste iodé s'impose chez un patient présentant une (pseudo)allergie connue ou suspectée à ce type de produit, des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques sont administrés en prémédication, une pratique dont l'efficacité reste incertaine.
- La prise de metformine (*voir 5.1.2.*) doit être interrompue la veille de l'injection d'un produit de contraste iodé.
- Pour la plupart des préparations à base d'iode, des précautions particulières doivent être prises chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

19.1.1.1. Esters iodés pour lymphographie

19.1.1.2. Haute osmolalité (monomères ioniques)

19.1.1.3. Faible osmolalité

19.1.2. Sulfate de baryum

Contre-indications

- (Suspicion de) perforation ou occlusion au niveau du tractus gastro-intestinal.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du sulfate de baryum pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- L'allaitement est possible en cas de traitement par sulfate de baryum.

19.2. Agents de diagnostic dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

19.2.1. Dérivés du gadolinium

Positionnement

- Il s'agit de chélates de gadolinium à distribution extracellulaire qui entraînent un contraste positif. Les



dérivés du gadolinium sont éliminés par les reins; l'acide gadobénique (sel de diméglumine) et l'acide gadoxétique (sel disodique) en partie aussi par le foie.

Effets indésirables

- Nausées, céphalées et éruption cutanée: rare.
- Fibrose systémique néphrogénique avec atteinte organique et lésions cutanées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.
- Réactions d'hypersensibilité avec choc anaphylactique pouvant mettre la vie en danger.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux produits de contraste iodés n'ont pas un risque accru d'effets indésirables.
- Pour certains dérivés du gadolinium, il existe un risque de dépôt du gadolinium au niveau du cerveau, sans preuve d'effets indésirables neurologiques.
- Pour la plupart de ces médicaments, des précautions particulières doivent être prises chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les dérivés du gadolinium ne peuvent être utilisés que dans des situations bien précises. Les données limitées d'utilisation pendant la grossesse sont toutefois rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 3 à 4 heures après l'injection. D'après nos sources, il n'y a aucun indice d'effet néfaste chez l'enfant.

19.3. Tuberculine

La tuberculine est utilisée pour le diagnostic de la tuberculose: le test cutané tuberculinique (TCT, aussi appelé intradermo-réaction ou test de Mantoux): Pour plus d'informations sur le diagnostic de la tuberculose, voir *fares.be*. L'activité de la tuberculine purifiée est exprimée ici en unités-tuberculine (TU). Des tests faussement positifs consécutifs à une vaccination BCG antérieure sont possibles.

L'injection doit être strictement intradermique (dans le tiers médian de l'avant-bras) en raison du risque d'ulcération. Un dosage de 2 TU/0,1 ml est recommandé.

La tuberculine peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

19.4. Agents de diagnostic divers

Positionnement

- L'acide 5-aminolévulinique est utilisé pour la visualisation des tissus malins lors de l'ablation chirurgicale de gliomes malins.
- L'hexyl aminolévulinate est utilisé en instillation intravésicale pour le diagnostic cystoscopique du cancer vésical.
- Le carmin d'indigo (indigotine) est utilisé pour la détection peropératoire des lésions urétérales suspectées au cours d'une chirurgie abdomino-pelvienne.
- Le vert d'indocyanine est utilisé pour certains examens angiographiques.
- Le bleu patenté est utilisé pour la visualisation de vaisseaux lymphatiques superficiels.
- Le perflutène est utilisé en échocardiographie pour permettre une meilleure visualisation de la cinétique pariétale.
- Le régadénoson est un vasodilatateur coronarien sélectif utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique et de l'angiographie coronaire invasive.
- L'hexafluorure de soufre est utilisé en échographie pour améliorer l'échogénicité du sang et des fluides urinaires.



Contre-indications

- Le vert d'indocyanine: hypersensibilité à l'iode, hyperthyroïdie.
- Le carmin d'indigo: hypersensibilité à la substance active ou aux colorants, décompensation cardiaque, instabilité hémodynamique.
- Perflutrène: hypertension artérielle pulmonaire.
- Régadénoson: arythmies, angine instable, hypotension, décompensation cardiaque.

Effets indésirables

- Acide 5-aminolévulinique: hypotension, nausées, photosensibilité, photodermatoses.
- Hexyl aminolévulinate: spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie.
- Carmin d'indigo: réactions allergiques, bradycardie, élévation transitoire de la pression artérielle.
- Vert d'indocyanine: nausées, réactions allergiques et, rarement, spasmes coronariens.
- Bleu patenté: urticaire et choc anaphylactique.
- Perflutrène: dysgueusie, céphalées, rougeur de la face, bouffées de chaleur, nausées.
- Régadénoson: dyspnée, céphalées, bouffées de chaleur, douleur thoracique, modifications du segment ST, troubles gastro-intestinaux, vertiges. Rarement effets cardiaques sévères (troubles du rythme, infarctus du myocarde).
- Hexafluorure de soufre: réactions allergiques et effets indésirables cardiaques graves.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: ces produits sont déconseillés pendant la grossesse.
- Allaitement: il est recommandé d'interrompre l'allaitement jusqu'à 24 heures après l'administration.



20. Médicaments divers

- 20.1. Antidotes et chélateurs
- 20.2. Obésité
- 20.3. Maladies métaboliques congénitales et maladies rares
- 20.4. Autres maladies orphelines
- 20.5. 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 hypoglycémiantes, les antidotes plus 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 *Intro.2.10.15*]. Pour toute information, vous pouvez vous adresser au Centre Antipoisons (**tél. 070 245 245** ou www.centreantipoisons.be).

20.1.1. Antidotes en cas d'intoxication médicamenteuse

20.1.1.1. Anticorps antidigoxine en cas d'intoxication digitalique

Positionnement

- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, des anticorps antidigoxine sont utilisés. Il n'existe pas de spécialité enregistrée en Belgique. La spécialité Digifab® est 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*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'un surdosage ou d'une hémorragie lors d'un traitement par héparine ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
- Inactivation des effets anticoagulants de l'héparine ou des HBPM avant une intervention chirurgicale d'urgence ou lors d'une opération de pontage coronarien.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Hypotension et bradycardie.

Précautions particulières

- 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.



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. Le temps écoulé depuis l'administration de l'héparine doit aussi être pris en compte. Une seconde injection de protamine est souvent nécessaire.

20.1.1.3. Vitamine K comme antidote des antagonistes de la vitamine K

Positionnement

- La vitamine K (phytoménadione = vitamine K) 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. La vitamine K agit en plusieurs heures.
- Des complexes de facteurs de coagulation ont une place en cas de surdosage d'antagoniste de la vitamine K avec saignement important (*voir 2.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'un surdosage d'antagonistes de la vitamine K.

Posologie

- La dose de vitamine K dépend de la sévérité de l'hémorragie et de l'INR du patient.

20.1.1.4. Idarucizumab comme antidote du dabigatran

Positionnement

- L'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est un antidote spécifique du dabigatran (*voir 2.1.2.1.2.*). Les données concernant son efficacité et son innocuité sont limitées [*voir Folia de mai 2016, Folia de février 2018 et Folia d'août 2022*].

Indications (synthèse du RCP)

- Neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran chez l'adulte en cas d'hémorragie sévère ou d'intervention urgente.

20.1.1.5. Andexanet alfa comme antidote de l'apixaban et du rivaroxaban

Positionnement

- L'andexanet alfa, un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, est un antidote spécifique de l'apixaban et du rivaroxaban (*voir 2.1.2.1.2.*). Les données concernant son efficacité et son innocuité sont limitées (*voir Infos récentes octobre 2022*).

Indications (synthèse du RCP)

- Neutralisation des effets anticoagulants de l'apixaban et du rivaroxaban en cas d'hémorragie incontrôlée ou mettant en jeu le pronostic vital du patient.

20.1.1.6. Glucagon et glucose en cas d'hypoglycémie

Positionnement

- En cas d'hypoglycémie chez un patient conscient, administrer 10 à 20 grammes de glucides à absorption rapide (par ex. 3 carrés de sucre, 5 comprimés de glucose, un demi-verre de soda ou de jus de fruit – pas de produit allégé) ; à répéter après 15 minutes si nécessaire.
- En cas de conscience réduite, administrer 10 à 15 grammes de glucose hypertonique par voie intraveineuse ou administrer 1 mg de glucagon par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou



nasale. À ces faibles doses, les effets indésirables observés sont des nausées et des vomissements. L'avantage de la forme nasale est sa facilité d'utilisation. Elle peut être administrée à un patient inconscient et n'a pas besoin d'être inhalée après l'administration (*voir Folia de décembre 2020*).

- La durée d'action du glucagon est courte (40 minutes). La réapparition d'une hypoglycémie est possible, surtout avec les antidiabétiques à longue durée d'action comme certaines insulines et sulfamidés oraux.
- Le rôle du glucagon dans les hypoglycémies induites par des antidiabétiques plus récents n'est pas bien étudié. Il est préférable de consulter un diabétologue ou un médecin urgentiste.
- Le glucose par voie intraveineuse est surtout utile dans les hypoglycémies sévères, p.ex. en cas de coma, en raison de la rapidité de réponse. 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.
- Le glucagon sous forme injectable doit être conservé au réfrigérateur (RCP). Le glucagon injectable se conserve maximum 18 mois à une température ne dépassant pas 25° C (RCP). Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Le glucagon sous forme nasale n'a pas besoin d'être conservé au réfrigérateur (RCP).
- Lorsque l'hypoglycémie est corrigée et/ou lorsque le patient a repris conscience, lui donner encore un repas ou une collation à manger (riche en hydrates de carbone à résorption plus lente).

Indications (synthèse du RCP)

- Glucagon: hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques.
- Glucose: hypoglycémie.

Contre-indications

- Glucagon: phéochromocytome.

Effets indésirables

- Glucagon: nausées, vomissements.
- Glucagon par voie nasale: aussi larmoiement, céphalées et irritation des voies respiratoires supérieures.

Précautions particulières

- Glucagon par voie nasale: si la personne est inconsciente, elle doit être placée en position latérale de sécurité après l'administration.

20.1.1.7. Acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol

Indications (synthèse du RCP)

- N-acétylcystéine (*voir 4.2.2.1*): intoxication au paracétamol.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques non IgE-médiées (p.ex. angioedème, bronchospasme) en cas d'administration intraveineuse.

20.1.1.8. Naloxone en cas d'intoxication par les opioïdes

La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques (*voir aussi 8.4*).

Positionnement

- Le CSS recommande que la naloxone soit disponible sur le marché belge et facilement accessible (notamment sous forme nasale). Cette forme a l'avantage d'être facile à utiliser mais n'est pas encore disponible sur le marché belge.



Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication aiguë aux opioïdes, pour combattre la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le coma.

Interactions

- La naloxone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Effets indésirables

- Vertiges, céphalées, tremblements, nausées, tachycardie, hypo- ou hypertension; rarement: convulsions, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, réactions allergiques mais très rarement 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.

20.1.1.9. Flumazénil en cas d'intoxication aux benzodiazépines

Positionnement

- La place du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est limitée. Il est surtout utilisé après l'administration d'une benzodiazépine lors d'interventions chirurgicales mineures. Son utilisation en cas de surdosage d'une benzodiazépine est controversée, en raison de sa balance bénéfice risque négative chez la plupart des patients. Son utilisation doit se faire sous surveillance stricte.

Indications (synthèse du RCP)

- Inversion des effets sédatifs induits par les benzodiazépines.

Contre-indications

- Patients souffrant d'épilepsie ou ayant des antécédents d'épilepsie.
- Patients traités de manière chronique par des benzodiazépines étant donné le risque de sevrage aigu avec convulsions.
- Patients auxquels une benzodiazépine a été administrée pour contrôler une situation pouvant mettre la vie en danger (p.ex contrôle de la pression intracrânienne ou état de mal épileptique).
- Utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*) ou des troubles du rythme cardiaque, entre autres des antidépresseurs tricycliques.

20.1.1.10. Bleu de méthylène en cas de méthémoglobinémie

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques (sauf chlorates).

Contre-indications

- Risque d'hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.



Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales, céphalées, vertiges, tremblements, confusion, coloration bleu-vert des urines.

20.1.2. Antidotes en cas d'intoxication non médicamenteuse

20.1.2.1. Hydroxocobalamine en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

- Des fortes doses d'hydroxocobalamine sont utilisées en cas d'intoxication par du cyanure ou des substances cyanogènes.
- À faibles doses, l'hydroxocobalamine est également utilisée en cas de carence en vitamine B (*voir 14.2.2.5*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques.

Interactions

- L'hydroxocobalamine ne doit pas être administrée simultanément par la même voie veineuse que le thiosulfate de sodium, un autre antidote des cyanures, en raison d'une incompatibilité chimique.

20.1.2.2. Thiosulfate de sodium en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

- Le thiosulfate de sodium est utilisé en cas d'intoxications par les cyanures. Il est aussi indiqué, selon le RCP, en prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.

Indications (synthèse du RCP)

- Antidote dans le traitement des intoxications par les cyanures ainsi que par le nitroprussiate de sodium.
- Prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, arthralgies, crampes musculaires.
- Hypernatrémie et acidose, à haute dose.

Interactions

- Le thiosulfate de sodium ne doit pas être administré simultanément par la même voie intraveineuse que l'hydroxocobalamine, un autre antidote des cyanures, en raison d'une incompatibilité chimique.

20.1.2.3. Silibinine en cas d'intoxication par des amatoxines (amanite phalloïde)

Positionnement

- Il n'existe pas de traitement universellement accepté de l'intoxication par les hépatotoxines; l'objectif du traitement est d'assurer une protection hépatocellulaire et de faciliter l'excrétion des toxines.
- La silibinine a comme indication (RCP) la nécrose hépatique dans l'intoxication par l'amanite phalloïde



(*Amanita phalloides*).

Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication hépatique sévère par des champignons contenant des amatoxines.

20.1.2.4. Atropine en cas d'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides)

L'atropine contrebalance 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*).

Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, gaz neurotoxiques).
- Intoxication par des médicaments bradycardisants.
- Pour les autres indications de l'atropine, *voir 1.8.4.1*.

20.1.2.5. Éthanol en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement

- L'éthanol est utilisé en cas d'intoxication au méthanol (alcool à brûler) ou à l'éthylène glycol (antigel par exemple; ne figure pas comme indication dans le RCP). Parfois, le fomépizole est aussi utilisé en cas d'intoxication au méthanol (*voir 20.1.2.6*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'intoxication au méthanol.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas utiliser l'éthanol et le fomépizole ensemble en raison d'une diminution du taux d'élimination de ces deux substances.

20.1.2.6. Fomépizole en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement

- Le fomépizole est utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (p.ex. antigel pour automobiles) ou au méthanol. Parfois, l'éthanol est également utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (*voir 20.1.2.5*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des intoxications aiguës par l'éthylène glycol.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Somnolence, céphalées, agitation, sensation d'ivresse, nausées.

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas utiliser le fomépizole et l'éthanol ensemble en raison d'une diminution du taux d'élimination des deux substances.

20.1.3. Chélateurs



20.1.3.1. Chélateurs du potassium

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperkaliémie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications

- Polystyrène sulfonate calcium et polystyrène sulfonate sodium: maladie intestinale obstructive; nouveau-nés présentant une diminution de la motricité intestinale.
- Polystyrène sulfonate, calcium: aussi hyperparathyroïdie, myélome multiple, sarcoïdose, carcinome métastatique.

Effets indésirables

- Cyclosilicate de zirconium: risque d'hypokaliémie, œdème.
- Polystyrène sulfonate, calcium: risque d'hypercalcémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.
- Polystyrène sulfonate, sodium: risque d'hypernatrémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.
- Patiromère: troubles digestifs et hypomagnésémie.

20.1.3.2. Chélateurs du fer

Le déférasirox, la défériprone et la déferoxamine forment avec les ions ferriques des chélates solubles.

Indications (synthèse du RCP)

- Déferoxamine: traitement des surcharges chroniques en fer, des intoxications aiguës par le fer et des surcharges chroniques en aluminium.
- Déférasirox et la défériprone: certaines maladies caractérisées par une accumulation de fer.

Contre-indications

- Déférasirox: insuffisance rénale (RCP).
- Défériprone: antécédents d'agranulocytose ou de neutropénie.

Interactions

- Le déférasirox est un substrat du CYP1A2 et un inhibiteur du CYP1A2 et du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Effets indésirables

- Déférasirox: insuffisance hépatique, hémorragies gastro-intestinales, calculs biliaires, 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 pendant la première année de traitement.
- Déferoxamine: réactions au niveau du site d'injection, rarement allergie.

20.1.3.3. Chélateurs du phosphate

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Contre-indications

- Acétate de calcium: hypercalcémie, hypercalciurie.



- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: hémochromatose.
- Sévéramer: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Acétate de calcium: nausées, prurit, hypercalciurie.
- Lanthane: hypo- ou hypercalciurie, troubles gastro-intestinaux.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: troubles gastro-intestinaux, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Sévéramer: troubles gastro-intestinaux.

20.2. Obésité

Positionnement

- 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 physique, thérapie comportementale). Et ce, en cas de surcharge pondérale importante (Indice de Masse Corporelle ou IMC \geq 30, ou \geq 27 en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou hyperlipidémie).
- L'orlistat peut légèrement renforcer la perte de poids obtenue par une adaptation du mode de vie. Après l'arrêt du traitement, le poids augmente à nouveau progressivement.
- Le liraglutide et le sémaglutide sont des analogues du GLP-1:
 - Le liraglutide, 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 associé à une adaptation du mode de vie entraîne une légère perte de poids. Les résultats à long terme (\geq 3 ans) et les effets sur les pathologies associées à l'obésité ne sont pas connus. Par ailleurs, la sécurité à long terme de l'usage de cette molécule à cette dose élevée est mal connue. La reprise de poids est progressive à l'arrêt du traitement (*voir Folia de janvier 2017 et Folia d'août 2022*).
 - Le sémaglutide, également utilisé dans le diabète de type 2 (*voir 5.1.6.*), a été autorisé par l'EMA pour la prise en charge de l'obésité, à dose plus élevée, mais n'est pas encore commercialisé en Belgique (situation au 27/04/24). En conséquence, on constate un usage *off-label* de l'Ozempic®, ce qui a un impact sur la disponibilité de cette spécialité pour les patients diabétiques (*voir Folia de septembre 2022*). Le sémaglutide, associé à une adaptation du mode de vie, entraîne une perte de poids substantielle. On constate également une reprise de poids progressive à l'arrêt du traitement. Le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme n'est pas encore suffisamment documenté (*voir Folia d'avril 2021 et Folia d'avril 2023*). Le sémaglutide, à haute dose, entraîne un bénéfice significatif sur les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, dans l'obésité, en dehors du diabète (*voir Folia de janvier 2024*).
- L'utilité de la metformine seule dans le traitement de l'obésité est limitée, car la perte de poids attribuée à la metformine est faible.
- L'association naltrexone + bupropionne a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à des mesures hygiéno-diététiques. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques. La bupropionne est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradréline et de la dopamine (*voir 10.5.2.2*). L'association entraîne une légère perte de poids, mais on ignore si cet effet se maintient dans le temps. Son profil de sécurité, en particulier cardiovasculaire, n'est pas connu et sa balance bénéfice-risque est négative.



20.2.1. Orlistat

20.2.2. Liraglutide

Le liraglutide est un analogue de l'hormone incréatine *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. Elle réduit ainsi la prise alimentaire en augmentant la sensation de satiété et en réduisant la sensation de faim.

Positionnement

- Voir 20.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes obèses (IMC \geq 30kg/m) ou en surcharge pondérale (IMC \geq 27kg/m) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids.

Contre-indications

- Voir 5.1.6.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection, rare: réactions anaphylactiques.
- Hypoglycémie, qui peut être sévère chez les diabétiques prenant également des sulfamidés hypoglycémisants.
- Troubles gastro-intestinaux, calculs biliaires; rarement: cholécystite et pancréatite.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.6.

Interactions

- Voir 5.1.6.

Précautions particulières

- Voir 5.1.6.

20.2.3. Naltrexone + bupropione

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes (voir 10.5.3). La bupropione (syn. amphébutamone) inhibe la recapture de noradrénaline et de dopamine. Elle est déjà proposée pour la prise en charge de la dépression (voir 10.3.2.3) et du sevrage tabagique (voir 10.5.2.2).

Positionnement

- Voir 20.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir 20.2.2.
- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes obèses (IMC \geq 30kg/m) ou en surcharge pondérale (IMC \geq 27kg/m) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée).

Contre-indications

- Hypertension artérielle non contrôlée.



- Antécédents de convulsions, anorexie-boulimie, troubles bipolaires.
- Tumeur au cerveau.
- Sevrage d'alcool ou de benzodiazépines.
- Traitement concomitant par naltrexone, bupropione, IMAO ou opioïdes.
- Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

- Très fréquents: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, arthralgies et myalgies.
- Parfois: réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECG.

Interactions

- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas de risque suicidaire, symptômes neuropsychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire.
- Le traitement doit être arrêté après 16 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids corporel initial (RCP).
- Il n'y a pas de données d'efficacité ni de sécurité chez l'enfant de moins de 18 ans.

20.3. Maladies métaboliques congénitales et maladies rares

Positionnement

- Maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés
 - 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.
 - La bétaïne est utilisée comme adjuvant dans le traitement de l'homocystinurie d'origines diverses.
 - L'éladocagène exuparvovec est une thérapie génique utilisée dans le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique associé à un phénotype sévère.
 - Le lumasiran est un petit acide ribonucléique interférant qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase qui intervient dans la production d'oxalate. Il est utilisé dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1.
 - La mercaptamine (cystéamine) est utilisée pour le traitement de la cystinose. Elle favorise la dissolution des cristaux de cystine. Les formes orales sont utilisées pour la forme néphropathique alors que le collyre traite les dépôts cornéens.
 - La nitisinone, un inhibiteur enzymatique, est utilisée dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type I (déficit en fumaryl acéto-acétase) et de l'alcaptonurie chez l'adulte.
 - Le phénylbutyrate de sodium et le phénylbutyrate de glycérol réduisent les concentrations plasmatiques en glutamine et en ammoniacque 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.
- Maladies héréditaires du métabolisme des ions
 - Le burosumab, un anticorps monoclonal, est indiqué dans le traitement de certaines hypophosphatémies.
 - L'association de citrate de potassium et d'hydrogencarbonate de potassium à libération prolongée est utilisée dans le traitement de l'acidose tubulaire distale.
 - La trientine est utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson (accumulation excessive de cuivre dans l'organisme). La trientine est un agent chélateur du cuivre augmentant son excrétion urinaire.



- Le zinc est utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson (accumulation excessive de cuivre dans l'organisme). Le zinc interfère avec l'absorption intestinale de cuivre.
- Mucoviscidose
 - L'ivacaftor agit sur la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliquée dans la production du mucus, et est utilisé dans le traitement de certaines formes de mucoviscidose. L'ivacaftor existe en association avec le lumacaftor ou le tezacaftor (en bithérapie ou en trithérapie avec l'élexacaftor) [voir *Folia de juillet 2020, Folia de mai 2021 et Infos récentes septembre 2022*].
 - Le lumacaftor agit sur la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliquée dans la production du mucus, et est utilisé dans le traitement de certaines formes de mucoviscidose. L'association ivacaftor + tézacaftor est plus efficace que l'ivacaftor en monothérapie et provoque moins d'effets indésirables que l'association ivacaftor + lumacaftor [voir *Folia de juillet 2020 et Folia de mai 2021*].
 - Le tézacaftor agit sur la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliquée dans la production du mucus, et est utilisé dans le traitement de certaines formes de mucoviscidose. L'association ivacaftor + tézacaftor est plus efficace que l'ivacaftor en monothérapie et provoque moins d'effets indésirables que l'association ivacaftor + lumacaftor [voir *Folia de juillet 2020, Folia de mai 2021 et Folia d'août 2022*].
- Porphyries
 - Le givosiran, un ARN interférant avec la production des précurseurs de l'hème, est utilisé en prévention des crises de porphyrie hépatique.
 - L'hémimine, un dérivé du plasma humain, est utilisée dans le traitement des crises aiguës de porphyrie hépatique.
- Amyotrophie spinale
 - Le nusinersen est un oligonucléotide antisens synthétique utilisé par voie intrathécale dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
 - Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) qui est utilisé dans certaines formes d'amyotrophie spinale 5q.
 - L'onasemnogène abéparvovec est une thérapie génique qui délivre une copie de gène SMN1 en une administration unique, pour le traitement de certains patients atteints d'amyotrophie spinale 5q.
- Amyloïdose héréditaire
 - Le patisiran est un petit acide ribonucléique interférent double brin qui entraîne une diminution du taux sérique de transthyrétine. Il est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.
 - Le tafamidis, un stabilisateur de la transthyrétine, est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.
 - Le vutrisiran est un petit acide ribonucléique interférent double brin qui entraîne une diminution du taux sérique de transthyrétine. Il est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.
- Angioedème héréditaire
 - L'icatibant, un antagoniste de certains récepteurs de la bradykinine et de la C1 estérase, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'angioedème héréditaire.
 - Le lanadélumab, un anticorps monoclonal anti-kallicréine diminuant la production de bradykinine, est utilisé pour la prévention des crises d'angioedème héréditaire.
 - L'inhibiteur de la C1 estérase, un dérivé du plasma humain, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'angioedème héréditaire.
- Maladies héréditaires du métabolisme des lysosomes (maladies lysosomales)
 - L'agalsidase alpha est utilisée dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).
 - L'agalsidase bêta est utilisée dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).
 - L'alglucosidase alfa et l'avalglucosidase alfa, des enzymes recombinantes, sont utilisées dans le traitement de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase).



- L'éliglustat (inhibiteur enzymatique) est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β -glucocérébrosidase) [voir *Folia de juillet 2016*].
- L'élosulfase alpha est utilisée dans le traitement du syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A, déficit en l'activité N-acétylgalactosamine-6-sulfatase).
- 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'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 (enzyme recombinante) est utilisée dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β -glucocérébrosidase).
- La laronidase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose de type I, déficit en α -L-iduronidase).
- Le migalastat est utilisé dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).
- Le miglustat (inhibiteur enzymatique) est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β -glucocérébrosidase).
- L'olipudase alfa est utilisée dans le traitement du déficit en sphingomyélinase acide (*acid sphingomyelinase deficiency, ASMD*). L'olipudase alfa est destinée à traiter l'ASMD de type A/B ou B chez les patients pédiatriques et adultes.
- La pegunigalsidase alfa est utilisée dans la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).
- La vélaglucérase alfa (enzyme recombinante) est utilisée dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β -glucocérébrosidase).
- Divers
 - 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.
 - 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.
 - L'odévixibat est un inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. Il est utilisé pour le traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive.
 - Le téduglutide, un analogue du GLP-2, est utilisé dans le syndrome du grêle court.

20.4. Médicaments homéopathiques

Positionnement

- A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve formelle d'une efficacité supérieure des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir *Folia de janvier 2018*]. Il existe plusieurs méta-analyses et synthèses méthodiques ayant étudié l'efficacité des médicaments homéopathiques ces dernières années. Ces méta-analyses en viennent toujours à la même conclusion : les études sont de mauvaise qualité, non reproductibles et il est impossible de déterminer si l'effet des médicaments homéopathiques est plus grand que l'effet placebo.
- L'Union Européenne a défini des procédures "d'enregistrement" (procédure simplifiée) ou "d'autorisation" (procédure complète) des médicaments homéopathiques dans une directive européenne qui a été transposée dans un arrêté royal belge en 2006 (pour plus d'informations, voir *Folia de janvier 2018* et le *site web de l'AFMPS*).
- Les exigences diffèrent de celles des médicaments "classiques".
- Le répertoire ne répertorie que les médicaments homéopathiques "autorisés", c'est-à-dire ceux qui ont fait l'objet d'une procédure complète.

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 ou VIII, 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

⊖ Médicament “bon marché” (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

○ Médicament n'appartenant pas à la catégorie des médicaments “bon marché” (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

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

