Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2022

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Traitement des migraines pendant la grossesse

Le traitement des migraines pendant la grossesse comporte un certain nombre de défis. Cet article passe en revue les options thérapeutiques chez une femme enceinte souffrant de céphalées chroniques.

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale - Partie 2 : Iris et cristallin

Les médicaments administrés par voie orale peuvent provoquer des symptômes oculaires. Cet article vous propose un aperçu des médicaments oraux susceptibles de provoquer des effets indésirables au niveau de l'iris et du cristallin.

BON À SAVOIR

Le Répertoire "édition 2022": deuxième série de chapitres mis à jour

Comprimés d'iode en cas d'accident nucléaire

COVID-19 : Le vaccin Moderna (Spikevax®) autorisé à dose réduite pour la vaccination des enfants de 6 à 11 ans

AUDITORIUM

Un nouveau Quiz Médication – Spécial gynéco

INFORMATIONS RÉCENTES: mars 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- phénéticilline (Broxil®)
- vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)
- vaccin COVID-19 (Nuvaxovid®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée
- ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa®▼)
- fostemsavir trométanol (Rukobia®▼)

Nouveautés en oncologie
- selpercatinib (Retsevmo®▼)

Retours sur le marché
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- urofollitropine (Fostimon®)
- piroxicam injectable (Piroxicam EG® sol. inj. i.m.)

Autres modifications
- buprénorphine injectable (Buvidal®) : admission au remboursement
- propranolol sirop (Hemangiol®) : suppression du remboursement
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Coups de chaleur et hyperthermies malignes d'origine médicamenteuse

Information sur vetcompendium.be: "Danger des médicaments hormonaux transcutanés à usage humain pour les animaux de compagnie »

Ce mois-ci dans les Folia

Chez les femmes migraineuses, la grossesse s'accompagne souvent d'une réduction de la fréquence des crises. Toutefois, chez certaines d'entre elles, la question du traitement des accès migraineux et de la prévention doit tenir compte des effets indésirables sur le foetus.
Nous discutons le choix de ces traitements et rappelons que plusieurs médicaments sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Le deuxième volet concernant les effets indésirables des médicaments au niveau oculaire concerne l'iris et le cristallin. Les antagonistes apha1-adrénergiques peuvent en particulier entrainer un « syndrome de l'iris flasque » lors de chirurgie de la cataracte.

Certains médicaments peuvent provoquer ou accentuer des coups de chaleur ou de l'hyperthermie maligne, soit directement par interférence centrale avec les mécanismes de thermorégulation (antipsychotiques, médicaments sérotoninergiques...), soit indirectement par exemple par déshydratation (diurétiques, ...).

L'actualité en Ukraine nous donne l'occasion de revenir sur quelques messages essentiels concernant la prise de comprimés d'iode en cas d'accident nucléaire.

Traitement des migraines pendant la grossesse

Les migraines sont fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Et bien que la fréquence et la sévérité des migraines diminuent souvent au cours de la grossesse, les céphalées restent fréquentes chez les femmes enceintes. Les migraines pendant la grossesse exigent un traitement adapté, qui doit prendre en compte le profil d'innocuité des médicaments administrés.
Suite à la publication d'un article par nos homologues du *Drug and Therapeutic Bulletin* et de quelques guidelines, nous détaillons ici les options médicamenteuses disponibles pour le traitement (tant aigu que préventif) des migraines pendant la grossesse, en signalant les médicaments qui semblent sûrs pendant la grossesse et ceux qui devraient être évités[1].
Il serait utile de demander systématiquement l'avis d'un spécialiste avant d'envisager la poursuite d'un traitement prophylactique pendant la grossesse.
En cas de céphalées qui apparaissent *de novo* pendant la grossesse, il convient d'exclure un certain nombre d'affections graves qui nécessitent un avis spécialisé urgent. Les symptômes d'alarme correspondants sont brièvement rappelés dans cet article.

Grossesse et migraines

Contexte et généralités

La migraine est définie par des crises récurrentes de céphalée de type pulsatile, d'intensité modérée à sévère, généralement accompagnée de nausées et/ou de vomissements. La céphalée s'aggrave par l'activité physique. Dans 20 % des cas, la migraine est précédée d'une aura. La migraine est diagnostiquée (dans les études cliniques) en fonction de la présence de critères précis (critères diagnostiques de l'ICHD-3)[2].

Critères diagnostiques de l'ICHD-3[2]:
- A. Au moins 5 crises enregistrées répondant aux critères B à D.
- B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace).
- C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - topographie unilatérale
  - type pulsatile
  - intensité douloureuse modérée ou sévère
  - aggravée par l'activité physique
- D. La céphalée est associée à au moins un des symptômes suivants :
  - Nausées et/ou vomissements
  - Photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Divers types de céphalées ont une prévalence plus élevée parmi les femmes, surtout les femmes en âge de procréer : notamment les migraines, les céphalées de tension et les céphalées médicamenteuses (causées par la surconsommation de triptans, de dérivés de l'ergot ou d'analgésiques). Les céphalées chroniques sont aussi très fréquentes chez les femmes enceintes[1].
Il serait bon que les femmes qui souffrent de migraines ou d'une autre forme de céphalées chroniques bénéficient d'un accompagnement avant la conception, afin d'aborder les problèmes liés à la grossesse et d'être conseillées quant à l'usage des médicaments. Si les mesures non médicamenteuses n'offrent pas de soulagement suffisant, les femmes enceintes qui ont des antécédents de migraines ou de céphalées chroniques doivent être invitées à prendre les médicaments les plus sûrs aux doses minimales efficaces et pendant une période aussi courte que possible[1].

Impact des migraines sur la grossesse

Les études ayant évalué l'effet des migraines et des céphalées chroniques sur la grossesse, incluent des nombres relativement faibles de patientes et sont généralement de nature rétrospective. Une étude prospective[3] a conclu qu'il pouvait y avoir un risque accru de naissance prématurée chez les femmes souffrant de céphalées. Une autre étude prospective[4] a indiqué qu'il pourrait y avoir un risque accru d'hypertension chez les femmes souffrant de migraine.

- Une étude prospective[3] a évalué les grossesses de 376 femmes enceintes souffrant de céphalées et d'un groupe témoin de 326 femmes enceintes sans céphalées. Les céphalées chroniques préexistantes ont été associées à une augmentation des naissances prématurées (7,6 % contre 2,8 % ; RC ajusté 2,7; IC à 95 % 1,3 à 5,9).
- Une étude de cohorte prospective[4], portant sur 702 femmes, a évalué si la migraine est un facteur de risque de développer une hypertension pendant la grossesse. Ce risque était plus élevé chez les femmes migraineuses (9,1 % contre 3,1 % ; RC ajusté 2,85 ; IC à 95 % 1,40 à 5,81 ; p = 0,0079), et pour la pré-éclampsie, le RC était de 3,21 (IC à 95 % 0,96 à 10,76 ; p = 0,05).

Impact de la grossesse sur les migraines

La fréquence et l'intensité des migraines s'améliorent chez 60-70 % des femmes pendant la grossesse. Une détérioration (augmentation du degré de sévérité et/ou de la fréquence) pendant la grossesse se produit chez maximum 8 % des femmes, la migraine avec aura connaissant plus souvent une aggravation, ou une absence d'amélioration, que la migraine sans aura. Une aggravation post-partum des migraines est assez fréquente, en partie en raison de la chute du taux d'œstrogènes après l'accouchement[1].

Il existe relativement peu d'études sur la fréquence de la céphalée de tension et de l'algie vasculaire de la face pendant la grossesse. Des études de petite taille suggèrent que la charge douloureuse consécutive à une céphalée de tension et à une algie vasculaire de la face s'améliore généralement pendant la grossesse[1].

Traitement d'attaque

Principe général de prescription aux femmes enceintes dont les céphalées ne répondent pas aux mesures non médicamenteuses : il convient de toujours recommander le médicament le plus sûr, à la dose la plus faible et pour la durée la plus courte possible, jusqu'à ce que les symptômes soient

suffisamment soulagés.

Les options médicamenteuses discutées dans les paragraphes suivants sont basées sur les guidelines du NHG, du NICE, de Domus Medica et de la SSMG, et sur l'article du *Drug & Therapeutics Bulletin*. Ces informations ont été évaluées en fonction du Répertoire.

Options de premier choix, selon les guidelines

Les guidelines du NHG et du NICE[5,6], préconisent le paracétamol en premier choix pendant la grossesse. La sécurité d'utilisation est un argument important. En cas de nausées, le paracétamol peut éventuellement être associé à un gastroprocinétique. L'utilisation de métoclopramide est sûre pendant la grossesse, mais il faut tenir compte du risque de troubles extrapyramidaux chez la mère et privilégier un traitement court (5 jours maximum). La dompéridone est déconseillée en raison de son profil d'innocuité incertain.

Le guideline de Domus Medica recommande comme premier choix un seul analgésique, de type AINS, de préférence sous forme soluble (sans libération prolongée), mais ne recommande pas le paracétamol, trop peu étayé dans le traitement de la migraine aigu[7]. Le paracétamol reste toutefois l'option la plus sûre, s'il est suffisamment efficace. Un AINS comme l'ibuprofène peut être utilisé jusqu'à 20 semaines de grossesse si son utilisation est occasionnelle. Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant le troisième trimestre[1].

- L'utilisation d'AINS au cours du premier trimestre s'accompagne d'un risque limité d'avortement spontané et d'un risque limité de tératogénicité. Le risque semble très faible en cas d'utilisation de courte durée et aux doses habituelles. Au sein du groupe des AINS, le Lareb désigne le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène comme molécules de premier choix en raison du long recul d'utilisation[8].
- L'utilisation prolongée, à fortes doses, durant la seconde moitié de la grossesse, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, ce qui peut entraîner un oligohydramnios et une oligurie ou anurie néonatale irréversible. L'utilisation répétée ou prolongée est à déconseiller, particulièrement après 20 semaines[8,9]. Troisième trimestre : les AINS sont contre-indiqués. En cas de prises répétées : 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. En cas de traitement à courte durée : insuffisance rénale et insuffisance cardiaque possibles chez le fœtus ou le nouveau-né[8].

Options de second choix, selon les guidelines

En cas de réponse insuffisante au paracétamol ou à l'ibuprofène, les triptans peuvent être utilisés comme alternative en cas de migraine. À l'instar des AINS, les triptans doivent être réservés à un usage occasionnel. Le sumatriptan est généralement mentionné ou privilégié comme option dans les guidelines, le profil d'innocuité des autres triptans étant moins bien documenté. On peut supposer que les autres triptans peuvent également être utilisés sans danger de façon occasionnelle pendant la grossesse. Les données relatives à l'utilisation au cours du deuxième et du troisième trimestre sont très limitées pour tous les triptans[1].

- Le profil d'innocuité du sumatriptan utilisé durant le premier trimestre de la grossesse est assez bien connu. Les études ont enregistré plus de 4500 grossesses au cours desquelles la mère a utilisé du sumatriptan, souvent une seule fois au cours de la grossesse. Selon ces études, l'utilisation du sumatriptan ne semble pas aller de pair avec un risque augmenté d'anomalies congénitales. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et du troisième trimestre est moins bien documentée. Le sumatriptan est moins lipophile que les autres triptans. De ce fait, il traverse moins facilement la barrière placentaire[8].
  Le profil d'innocuité des autres triptans durant le premier trimestre est moins bien connu[8].
- Une méta-analyse[10] ayant évalué l'utilisation de divers triptans pendant la grossesse n'a trouvé aucun indice de tératogénicité. En revanche, l'utilisation de triptans pourrait être associée à un risque accru d'avortement spontané . Une étude de cohorte, qui a examiné 800 femmes enceintes qui avaient été exposées à des triptans au cours de leur grossesse (surtout pendant le premier trimestre), a constaté une augmentation d'environ 30% du risque d'avortement spontané (RR : 1,3 ; IC à 95 % 1,1-1,7). Étant donné le type de protocole d'étude (de cohorte) et l'absence de mesure d'autres confondants, comme le statut tabagique, le poids et la posologie du traitement d'attaque, ces résultats doivent être interprétés avec prudence[11,12]. Des analyses complémentaires s'imposent. Il est donc préférable de limiter l'utilisation des triptans aux cas où d'autres traitements d'attaque (paracétamol ou AINS) se sont révélés insuffisants pour soulager une crise de migraine sévère[12].
- L'utilisation répétée de sumatriptan doit être évitée, des effets vasoconstricteurs sur le placenta ne pouvant être exclus[10,12].

À éviter

- Les dérivés de l'ergot (y compris dans les préparations combinées) sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse, car ils sont susceptibles de déclencher des contractions utérines et sont associés à un risque d'hypoxie fœtale (voir Répertoire 10.9.1.2.).

Prophylaxie antimigraineuse

Idéalement, la femme consultera son médecin avant la conception, afin de discuter de l'opportunité de poursuivre le traitement prophylactique ou de l'arrêter progressivement. Si un traitement prophylactique est nécessaire, il peut être conseillé de demander l'avis d'un spécialiste.
En raison du manque de preuves, les compléments (riboflavine, acide folique, coenzyme Q) ne sont pas recommandés pendant la grossesse dans les guides de pratique clinique. Selon l'avis d'experts, les compléments pourraient être utilisés comme traitement préventif pendant la grossesse, et ne présentent aucun risque pour la mère ou le fœtus d'après les connaissances actuelles[13].

Options de premier choix, selon les guidelines

Les bêta-bloquants métoprolol et propranolol sont préconisés comme premier choix dans la plupart des guidelines et peuvent probablement être poursuivis sans danger pendant le premier et le deuxième

trimestre de la grossesse[5,6]. La prise de bêta-bloquants peu de temps avant l'accouchement est déconseillée.

- La prise de bêta-bloquants peu de temps avant l'accouchement est déconseillée[14].
- Les bêta-bloquants qui bénéficient du plus long recul d'utilisation dans la prophylaxie antimigraineuse sont le métoprolol et le propranolol.
- Les bêta-bloquants peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus et le nouveau-né lorsqu'ils sont utilisés durant la dernière partie du troisième trimestre. La prise de bêta-bloquants par la mère peut entraîner une hypoglycémie, une hypotension, une bradycardie, une sédation et des problèmes respiratoires chez le nouveau-né. Si la mère utilise des bêta-bloquants jusqu'à la fin de la grossesse, il est conseillé de renforcer la surveillance du rythme cardiaque de l'enfant durant la période de péripartum[14].
- Des études montrent également que l'utilisation de bêtabloquants (métoprolol et propranolol) pourrait être associée à un risque de retard de croissance. Ce lien doit faire l'objet d'études complémentaires[14].

Certains antidépresseurs, principalement l'amitriptyline, sont également utilisés en traitement prophylactique de la migraine : aucun effet néfaste n'a été mis en évidence suite à l'utilisation d'amitriptyline pendant le premier et le deuxième trimestre. Le profil d'innocuité de l'amitriptyline utilisée au cours du troisième trimestre est moins clairement établi. L'amitriptyline a des propriétés anticholinergiques. Son utilisation peu avant l'accouchement peut entraîner des effets indésirables anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, arythmies cardiaques, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire).

L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques pendant la grossesse a fait l'objet de nombreuses études. Au total, ces études ont enregistré plus de 12 000 grossesses avec exposition aux antidépresseurs tricycliques (ATC) au cours du premier trimestre. Aucun risque accru d'anomalies congénitales n'a été constaté[13]. En revanche, une synthèse méthodique récente a trouvé une association entre l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et des anomalies congénitales majeures, des anomalies cardiovasculaires, un retard de croissance, des convulsions néonatales et une détresse respiratoire néonatale, mais pas à un faible poids de naissance (faible niveau de preuve)[15].

À éviter

- Topiramate : le topiramate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène établi (surtout fente labiale/palatine, mais aussi mort fœtale)(voir Répertoire 10.7.1.4).
- Flunarizine : les données disponibles quant à la sécurité d'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse humaine sont quasi inexistantes. L'utilisation de ce médicament en cours de grossesse n'est dès lors pas recommandée.
- Valproate : L'acide valproïque est contre-indiqué chez la femme enceinte. Le risque d'anomalies congénitales est plus important avec l'acide valproïque qu'avec d'autres antiépileptiques. Son utilisation au cours du premier trimestre est notamment associée à des anomalies du tube neural (p.ex. spina bifida) (voir Répertoire 10.7.1.1).
- Candésartan et lisinopril : les sartans et 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) (voir Répertoire 1.7.).
- Les antagonistes du CGRP (anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène calcitonine (CGRP): érénumab, frémanézumab, galcanézumab) sont déconseillés pendant la grossesse, car les données sont encore insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur leur innocuité pendant la grossesse[1].
- Toxine botulique en cas de migraine chronique : bien qu'il s'agisse ici d'un traitement local et que la toxine botulique ne puisse pas traverser la barrière placentaire, les données cliniques susceptibles de démontrer l'innocuité de son utilisation en cours de grossesse sont peu nombreuses. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Selon le RCP, le produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue[1].

Céphalées nouvelles pendant la grossesse

L'existence d'une pathologie sous-jacente doit être exclue chez les femmes qui développent des céphalées ou des migraines pour la première fois pendant la grossesse. Certaines affections neurologiques (un AVC, par exemple) restent une cause importante, bien que très rare, de mortalité maternelle. Le tableau ci-dessous décrit les symptômes à considérer comme des signaux d'alarme et requérant une évaluation médicale urgente.

Symptômes susceptibles d'évoquer une céphalée secondaire, causée par une pathologie sous-jacente potentiellement grave
Céphalées d'apparition soudaine
Graves céphalées *de novo*
Pires céphalées jamais connues
Céphalées persistant plus de 48 heures ou plus longtemps que d'habitude
Céphalées associées aux symptômes suivants : • Fièvre • Convulsions • Déficits neurologiques focaux • Photophobie • Diplopie
Usage excessif d'opioïdes

Conclusion

La migraine est fréquente chez les femmes enceintes. Souvent, les céphalées connaissent une amélioration pendant la grossesse. Une consultation doit être proposée avant la conception aux femmes qui souffrent de migraines sévères et/ou de céphalées chroniques susceptibles de nécessiter un traitement prophylactique et/ou le recours fréquent à des traitements d'attaque pendant la grossesse. La possibilité d'arrêter ou de modifier le traitement doit être évaluée au cours de cette consultation.

Face à des céphalées sévères ou d'apparition récente chez une femme enceinte, il convient systématiquement de rechercher les symptômes d'alarme qui peuvent être le signe d'une pathologie sévère sous-jacente.

Sources

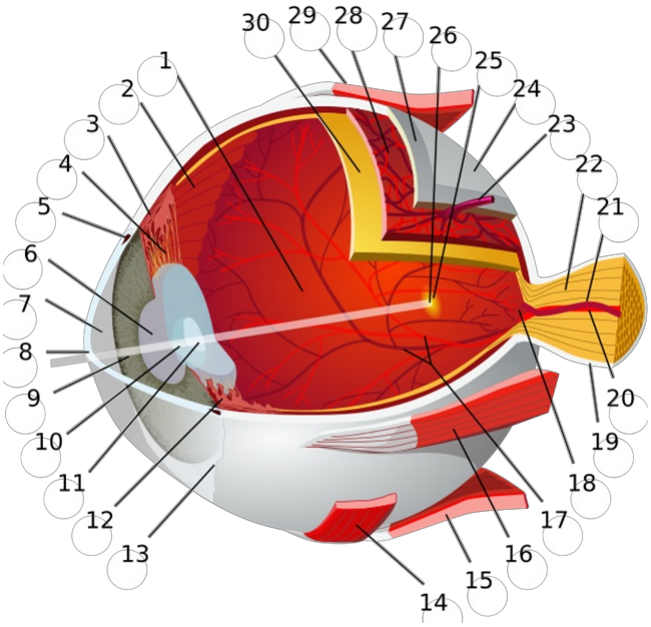
1 Caroline O. Prescribing for pregnancy: managing chronic headache and migraine.*Drug and therapeutics bulletin*. 2021;59(10). doi:10.1136/dtb.2021.000031
2 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
3 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study.*European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030
4 Facchinetti F, Allais G, Nappi R, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2009;29(3). doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x
5 Hoofdpijn | NHG-Richtlijnen. Accessed January 26, 2022. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn
6 Overview | Headaches in over 12s: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed January 26, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/cg150
7 Aanpak van Migraine in de Huisartsenpraktijk | Domus Medica. Accessed January 26, 2022. https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk
8 Lareb. Middelen bij aanvalsbehandeling van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022Site Web Lareb.
9 FDA. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. *FDA*. Published online October 27, 2020. Accessed January 27, 2022Site Web FDA.
10 Alexander M, Fatma E, Olukayode O, Cheri N, Gideon K, Irena N. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4). doi:10.1111/head.12500
11Hurault-Delarue C et. coll. risk of pregnancy loss after in utero exposure to triptans: a study in efemeris database*Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(37):14.
12 Triptans et grossesse : encore des signaux préoccupants. La Revue Prescrire 2022;459:25-26
13 Lisicki M, Schoenen J. Metabolic treatments of migraine.*Expert Rev Neurother*. 2020;20(3):295-302. doi:10.1080/14737175.2020.1729130
14 Lareb. Middelen bij profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022Site Web Lareb.
15 Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache*. 2021;61(1):11-43. doi:10.1111/head.14041

Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, Dernière consultation 18/11/2021.

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale - Partie 2 : Iris et cristallin

De nombreux médicaments administrés par voie orale peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste de médicaments du patient. En général, ces symptômes sont réversibles à l'arrêt du médicament en cause, ou peuvent être traités par des médicaments ou par chirurgie. Dans quelques cas, l'atteinte ophtalmologique peut être irréversible. Une surveillance régulière ou l'arrêt immédiat du traitement en cause peuvent s'avérer nécessaire.
Cet article est la deuxième partie d'une série d'articles traitant des effets indésirables oculaires liés aux traitements systémiques. Cette deuxième partie aborde les effets indésirables que peuvent avoir certains médicaments sur l'iris et le cristallin, et comment les prendre en charge. Il s'agit surtout de la cataracte et du syndrome de l'iris hypotonique. La première partie (relative aux effets indésirables oculaires sur la cornée et la chambre antérieure de l'œil) a été publiée dans les Folia de février 2022.

Médicaments ayant des effets indésirables sur l'iris et le cristallin :
- Corticostéroïdes : peuvent accélérer le développement de la cataracte.
- Alpha$_1$-bloquants: peuvent provoquer un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) au cours d'une opération de la cataracte.
- Allopurinol : augmentation possible du risque de cataracte en cas d'utilisation prolongée.
- Hypolipidémiants : augmentation possible du risque de cataracte.



© « Eye-diagram no circles border » Chabacan[1]
1. chambre postérieure (contenant le corps vitré), 2. ora serrata, 3. muscle ciliaire, 4. ligament suspenseur, 5. canal de Schlemm, 6. pupille, **7. chambre antérieure (remplie d'humeur aqueuse)**, **8. cornée**, 9. iris, 10. capsule du cristallin, 11. noyau du cristallin, 12. corps ciliaire, 13. conjonctive, 14. muscle oblique inférieur, 15. muscle droit inférieur, 16. muscle droit médial, 17. veines et artères de la rétine, 18. papille optique ou point aveugle, 19. dure-mère, 20. artère centrale de la rétine, 21. veine centrale de la rétine, 22. nerf optique, 23. veine vortiqueuse, 24. tissu conjonctif, 25. macula, 26. fovéa, 27. sclère, 28. choroïde, 29. muscle droit supérieur, 30. rétine.

Corticostéroïdes

Effets indésirables

Les corticostéroïdes peuvent accélérer le développement de la cataracte, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses supérieures aux doses quotidiennes physiologiques (20 à 30 mg d'hydrocortisone ou équivalent). Ils induisent plus précisément une **cataracte sous-capsulaire postérieure**, qui se développe plus rapidement que la cataracte typiquement liée à l'âge. Cet effet résulte vraisemblablement de modifications induites par les corticostéroïdes au niveau de la transcription génique dans les cellules épithéliales du cristallin[2,3].

La prise prolongée de corticostéroïdes par voie systémique est associée à la formation d'une cataracte. Des cas ont également été décrits après une application oculaire et topique. La formation d'une cataracte pourrait aussi être liée à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes inhalés à fortes doses, mais le lien de causalité n'est pas clair. L'usage intranasal de corticostéroïdes ne semble pas associé à un risque accru[3].

Stratégie de prise en charge

Un bilan ophtalmologique n'est jugé nécessaire qu'en présence d'une cataracte préexistante et/ou de symptômes oculaires[2].

Alpha$_1$-bloquants

Effets indésirables

L'utilisation d'alpha$_1$-bloquants, comme la tamsulosine, peut entraîner une plus grande labilité de l'iris au cours d'une opération de la cataracte. Ce phénomène est connu sous le nom de « **syndrome de l'iris hypotonique peropératoire** » (voir Folia de mars 2010) (Voir « Plus d'infos »). Ce syndrome est le plus souvent associé à l'utilisation de la tamsulosine, un alpha$_1$-bloquant sélectif, mais a aussi été décrit avec d'autres alpha$_1$-bloquants. Le mécanisme sous-jacent de cette affection est probablement lié à l'inhibition des récepteurs alpha-1-adrénergiques dans le muscle radiaire de l'iris. Le résultat peut donner un iris flasque, mobile, sans tonus, et le myosis progressif qui y est associé, avec un risque accru de complications chirurgicales telles que décollement de la rétine, luxation du cristallin, déchirure de la capsule et endophtalmie[4].

Ce syndrome est neuf fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, ce qui pourrait en partie s'expliquer par l'utilisation plus fréquente d'alpha-bloquants chez les hommes. Environ 40 à 90 % des patients traités par tamsulosine développent le syndrome de l'iris hypotonique. La tamsulosine a également été associée à un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer des complications postopératoires de chirurgie de la cataracte[4].

Stratégie de prise en charge

L'interruption du traitement peu avant une opération de la cataracte ne présente aucun bénéfice. Si le traitement est interrompu, il doit l'être au moins 1 à 2 semaines avant l'opération (voir « Plus d'infos »). Toutefois, cela ne permettra pas nécessairement d'éviter la survenue d'un syndrome de l'iris hypotonique (voir « Plus d'infos »). Le chirurgien doit être informé de la prise actuelle ou antérieure d'alpha$_1$-bloquants (surtout si le traitement a été arrêté moins de 15 jours avant l'opération[5]), afin qu'il puisse prendre les mesures nécessaires si l'opération se complique[4].

La tamsulosine étant un antagoniste irréversible des récepteurs alpha-1-adrénergiques du muscle dilatateur de la pupille, l'arrêt du traitement quelques jours avant l'opération peut s'avérer insuffisant pour annuler l'inhibition des récepteurs alpha$_1$-adrénergiques.
Le risque de syndrome de l'iris hypotonique pourrait être semi-permanent, puisque l'inhibition des récepteurs alpha$_1$-adrénergiques peut conduire à une atrophie diffuse du muscle radiaire de l'iris. Ceci pourrait expliquer pourquoi le syndrome se produit encore alors que le médicament a été arrêté depuis longtemps.
Il pourrait être bénéfique d'arrêter le traitement par tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'opération de la cataracte. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour déterminer le bénéfice et le moment optimal de l'arrêt du traitement avant la chirurgie[6].

Allopurinol

Stratégie de prise en charge

La prise prolongée d'allopurinol a été associée à un risque accru de**cataracte**. L'association entre l'allopurinol et la cataracte reste toutefois controversée.

D'après certaines études, l'allopurinol serait associé à un risque accru de cataracte ou d'intervention d'extraction du cristallin, principalement de cataracte sous-capsulaire postérieure et corticale. Les études montrent que la prise prolongée d'allopurinol à fortes doses est associée à un risque de développer une cataracte chez des patients relativement jeunes. Des études scientifiques avancent l'hypothèse selon laquelle l'allopurinol pourrait influencer le processus de vieillissement du cristallin sous l'effet du rayonnement UV[7]. Une récente étude cas-témoins nichée dans une cohorte n'a trouvé aucune association entre la prise d'allopurinol et le développement de cataracte[8].

Stratégie de prise en charge

Le patient ne doit être orienté vers un bilan ophtalmologique qu'en présence de symptômes oculaires[2].

Hypolipidémiants

Effets indésirables

Les hypolipidémiants pourraient être associés à un risque de cataracte, mais ceci est controversé[9].

Il ressort d'études chez l'animal que les statines pourraient augmenter le risque de cataracte, mais cela n'a pas encore été confirmé chez l'humain. Une récente étude transversale a révélé une possible augmentation du risque de cataracte suite à l'utilisation d'hypolipidémiants (statines, fibrates, résines échangeuses d'anions et compléments alimentaires)[9] Dans une étude cas-témoins, l'utilisation de statines n'a pas été associée à un risque accru. Des études observationnelles ont même constaté que l'utilisation de statines était plutôt associée à une réduction du risque de développer une cataracte[10,11].

Stratégie de prise en charge

Le patient ne doit être orienté vers un bilan ophtalmologique qu'en présence de symptômes oculaires[2].

Sources

1 Eye-diagram_no_circles_border. Chabacano; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram_no_circles_border.svg CC BY-SA 3.0
2 Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. Australian Prescriber. 2021;44(4):129. doi:10.18773/austprescr.2021.028
3 Martindale - MICROMEDEX. Accessed January 18, 2022. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/300C0D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1C6F43/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFdocId=1060-e&contentSetId=30&title=Corticosteroids&servicesTitle=Corticosteroids&navResults=relatedMartindale
4 Tamsulosin-induced intraoperative floppy iris syndrome during cataract surgery - Australian Prescriber. Accessed January 18, 2022. https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/tamsulosin-induced-intraoperative-floppy-iris-syndrome-during-cataract-surgery

5 Cm B, Wv H, Hd F, et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. JAMA. 2009;301(19). doi:10.1001/jama.2009.683
6 Zaman F, Bach C, Junaid I, et al. The Floppy Iris Syndrome – What Urologists and Ophthalmologists Need to Know. Current Urology. 2012;6(1):1. doi:10.1159/000338861
7 Luo C, Chen X, Jin H, Yao K. The association between gout and cataract risk: A meta-analysis. PLOS ONE. 2017;12(6):e0180188. doi:10.1371/journal.pone.0180188
8 Li YJ, Perng WT, Tseng KY, Wang YH, Wei JCC. Association of gout medications and risk of cataract: a population-based case-control study. QJM. 2019;112(11):841-846. doi:10.1093/qjmed/hcz167
9 Despas F, Rousseau V, Lafaurie M, et al. Are lipid-lowering drugs associated with a risk of cataract? A pharmacovigilance study. Fundam Clin Pharmacol. 2019;33(6):695-702. doi:10.1111/fcp.12496
10 Klein BEK, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. JAMA. 2006;295(23):2752-2758. doi:10.1001/jama.295.23.2752
11Tan JSL, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. Am J Ophthalmol. 2007;143(4):687-689. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.027

Martindale: The complete drug reference. Dernière consultation le 22/02/2022.

Bon à savoir

Le Répertoire “édition 2022”: deuxième série de chapitres mis à jour

Comme annoncé, le Répertoire Commenté des Médicaments ne sera plus imprimé à partir de 2022. La révision annuelle du Répertoire se fait désormais plus progressivement, par étapes successives réparties sur l’année.
Une première série de chapitres a déjà été révisée et publiée en ligne fin décembre. C'est maintenant au tour des chapitres suivants, qui viennent d'être mis à jour et publiés en ligne: **Système hormonal, Gynéco-obstétrique, Système urogénital, Douleur et fièvre, Pathologies ostéo-articulaires, Immunité, Oto-Rhino-Laryngologie**. Les derniers chapitres suivront au mois de juin.
Les textes introductifs des chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l'aide de nombreux experts.
Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire). Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- **Système hormonal :**
  - Nous avons ajouté quelques précautions particulières importantes concernant les analogues du GLP-1 (stratégie à suivre en cas d'intervention chirurgicale programmée) et les gliflozines (importance du screening et du monitoring de l'acidocétose diabétique de présentation atypique, stratégie à suivre en cas de déshydratation aiguë et de chirurgie programmée).
  - Modification du positionnement des corticostéroïdes dans la prise en charge aiguë du choc anaphylactique (n'ont plus qu'une place très limitée).
- **Gynéco-obstétrique :**
  - Mise à jour des rubriques « Interactions » dans le chapitre « Contraception ».
- **Douleur et fièvre :**
  - Dans la rubrique « Positionnement », nous mentionnons l'administration combinée ou alternée de paracétamol et d'ibuprofène (effet antipyrétique légèrement plus important, mais la différence ne semble pas cliniquement pertinente).
  - À la demande d'utilisateurs et d'experts, nous avons réévalué la question du découpage des patchs de fentanyl et de buprénorphine. Selon les RCP, ils ne peuvent pas être découpés, mais pour les patchs disponibles actuellement en Belgique, il est probable que cela ne pose pas de problème. Des incertitudes subsistent donc à ce sujet, et cela reste un usage « off-label ».
- **Pathologies ostéo-articulaires :**
  - Concernant les AINS, nous avons introduit un avertissement indiquant qu'il faut envisager de réduire la dose du médicament ou d'arrêter temporairement l'AINS lors d'épisodes aigus de déshydratation, pour éviter une atteinte rénale aiguë.
  - Concernant les AINS à usage systémique et le méthotrexate, la rubrique « Grossesse et allaitement » a été adaptée.
  - Concernant le dénosumab, nous signalons dans la rubrique « Précautions particulières » que des fractures vertébrales associées à un effet rebond de l'ostéoporose ont été observées à l'arrêt du traitement. Des études complémentaires sont nécessaires à ce sujet. Une transition vers un traitement par bisphosphonate est parfois proposée.
- **Immunité :**
  - Vaccins :
    - Vaccination contre l'hépatite B: précision de la stratégie de vaccination des personnes chez qui un taux d'anticorps < 10 UI/litre est constaté longtemps après la primovaccination (par exemple, au moment de commencer un métier à risque), ainsi que de la vaccination des « non répondeurs ».
    - Vaccination contre les infections à méningocoques: mise à jour de la rubrique « Positionnement », qui informe sur la vaccination après contact avec un cas index (prophylaxie post-exposition).
    - Vaccinations dans le cadre de voyages: dans la mesure du possible, un lien direct vers les informations de wanda.be (site de l'Institut de médecine tropicale) a été intégré.
  - Ajustement de la classification des immunosuppresseurs, notamment pour les immunosuppresseurs utilisés en cas de transplantation et dans la sclérose en plaques, et regroupement des inhibiteurs des interleukines selon leur cible.
- **Système urogénital, Oto-Rhino-Laryngologie :** pas de modifications de fond.

Bon à savoir

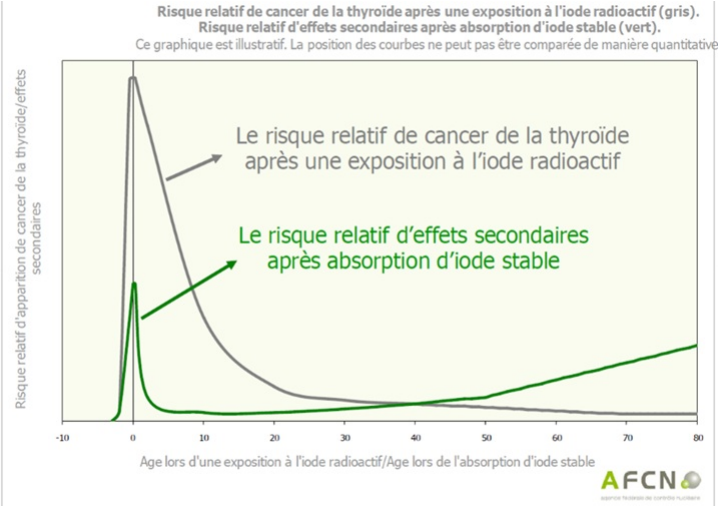
Comprimés d'iode en cas d'accident nucléaire

L'actualité en Ukraine nous donne l'occasion de revenir sur quelques messages essentiels de notre article Folia d'avril 2018 : Campagne d'information 2018 sur le risque nucléaire : distribution de comprimés d'iode. Le contenu de cet article a été vérifié par rapport aux informations les plus récentes.

En cas d'accident nucléaire, de l'iode radioactif se libère et est accumulé dans la glande thyroïde, ce qui peut provoquer le développement d'un cancer de la thyroïde. En administrant ces comprimés d'iode (iodure de potassium à doses élevées), on peut empêcher l'absorption d'iode radioactif dans la glande thyroïde, en espérant réduire ainsi le risque de cancer de la thyroïde.

La prise prophylactique n'est pas conseillée chez tous

Les groupes cibles pour l'administration d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire sont les personnes qui présentent le risque le plus élevé de développer un cancer de la thyroïde après une exposition à l'iode radioactif. Il s'agit des enfants (<18 ans), des femmes enceintes et des femmes allaitantes et, dans une moindre mesure des adultes entre 18 et 40 ans. Au-delà de 40 ans, le risque de développer un cancer thyroïdien à la suite d'une exposition à l'iode radioactif est très faible, alors que ce groupe d'âge présente une probabilité accrue de pathologies thyroïdiennes méconnues, qui constituent une contre-indication à la prophylaxie. Pour cette raison, la prophylaxie n'est généralement pas indiquée dans cette catégorie d'âge. Pour plus d'information sur les risques de prise de ces comprimés d'iodure de potassium, voir Folia d'avril 2018.



Ce graphique est issu du site risque nucléaire.be
Pour plus d'information voir :
https://www.risquenucleaire.be/pour-qui

Les comprimés d'iode ne sont pas à prendre de sa propre initiative

Une prise anticipée d'iode, de sa propre initiative, n'a aucun d'intérêt et est fortement déconseillée. En effet, une prise anticipée n'a aucun effet préventif, chez personne, sans compter les risques associés à la prise de ces comprimés au-delà de 40 ans. En cas d'accident nucléaire, le moment et l'importance de la contamination vont dépendre de nombreux facteurs. Pour être efficace, l'administration prophylactique d'iodure de potassium à doses élevées doit avoir lieu dans une fourchette de temps précise, qui ne peut être déterminée qu'une fois que l'accident nucléaire a eu lieu. C'est la raison pour laquelle il faut attendre un communiqué des autorités avant de prendre ces comprimés d'iode.

Les comprimés d'iode ont une durée de validité longue (10 ans au moins)

Les comprimés d'iode distribués lors de la campagne de 2018 restent valables. Les personnes déjà en possession de ces comprimés ne doivent pas renouveler leur stock.
Pour plus d'informations, voir aussi https://www.risquenucleaire.be/aller-chercher-des-comprimes-diode-chez-le-pharmacien

Autres informations :

- OMS : Use of potassium iodide for thyroid protection during nuclear or radiological emergencies (7 mars 2022)
- La prise de comprimés d'iode n'est pas la seule action recommandée en cas d'accident nucléaire. Les informations à propos des mesures générales à prendre en cas d'accident nucléaire sont accessibles sur la page Risque nucléaire : que pouvez-vous faire ?

Un nouveau Quiz Médication – Spécial gynéco

Vous souhaitez tester ou renforcer vos connaissances en matière de prescription et de sécurité du médicament dans le domaine de la gynécologie ou pendant la grossess ? Le sixième **Quiz Médication – Spécial gynéco**, est désormais disponible sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP.

Ce nouveau **Quiz Médication** est composé d'une dizaine d'études de cas tirés de la pratique de 1er ligne. Des questions pertinentes, toutes portant sur des médicaments couramment utilisés en gynécologie, vous seront soumises. Le bon usage des médicaments en cours de grossesse, leurs effets indésirables, la contraception, les interactions avec les contraceptifs, les oublis de pilules et la contraception d'urgence, autant de sujets qui seront abordés. Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez lancer à chaque question une recherche dans le Répertoire, en cliquant sur les liens prévus à cet effet. Grâce au nouveau **Quiz Médication - Spécial gynéco**, vous consoliderez vos connaissances sur la prescription sûre et le bon usage des médicaments dans le domaine de la gynécologie.

Intéressé(e) ? Découvrez dès maintenant le sixième **Quiz Médication - Spécial gynéco** dans notre Auditorium. Si vous réussissez le module en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez des unités d'accréditation.

Tous nos **e-learning** sont **gratuits et accrédités**. Une fois inscrit, vous avez accès à tous nos modules !

Les études de cas du Quiz Médication ont été développées par la *British Pharmacological Society* et adaptées au contexte belge par le CBIP.

Informations récentes mars 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- phénéticilline
- vaccinium macrocarpon
- vaccin COVID-19

Nouveautés en médecine spécialisée
- ceftolozane + tazobactam
- fostemsavir trométanol

Nouveautés en oncologie
- selpercatinib

Retours sur le marché
- triamcinolone nasale

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- urofollitropine
- piroxicam injectable

Autres modifications
- Admission au remboursement de la buprénorphine injectable
- Suppression du remboursement de la spécialité à base de propranolol sous forme de sirop
- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).
: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 28 février 2022. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'avril.

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

Nouveautés en première ligne

phénéticilline (Broxil®)

La **phénéticilline** (**Broxil®**, chapitre 11.1.1.1.1) est une **pénicilline à spectre étroit** sensible aux pénicillinases, à administration orale (gélules et suspension). Elle a pour indication les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, et les infections de la peau et des tissus mous (synthèse du RCP). Cependant, sur base du contexte belge de résistance au pneumocoque, l'utilisation de la phénéticilline dans la pneumonie est à déconseiller (ndlr). Il s'agit d'un antibiotique déjà disponible depuis longtemps aux Pays-Bas. Son profil de sécurité est celui des pénicillines.
Commentaire du CBIP: la phénéticilline a des propriétés similaires à la phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V, retirée du marché en 2019) et pourrait la remplacer dans ses indications. Cette molécule n'a pas encore été intégrée dans les recommandations de la BAPCOC, mais sur base de leurs recommandations au sujet de la pénicilline V, la phénéticilline peut être un **premier choix en cas d'angine à streptocoque** (BAPCOC). Vu l'absence actuelle de remboursement (situation au 1er mars 2022), son coût représente un frein à son utilisation. La BAPCOC ne donne pas de place à la pénicilline V dans l'impétigo, et donc la phénéticilline n'a pas non plus de place dans cette indication. C'est également la position du NHG et du Farmacotherapeutisch Kompas. En cas de cellulite ou d'érysipèle, la flucloxacilline reste le 1er choix.[1-5]

Posologie
Angine à streptocoque : à prendre 1h avant ou 2h après un repas. Posologies mentionnées dans le NHG-Standaard « Mal de gorge aigu ».

- Enfants > 10 ans et adultes : 500 mg 3 x p.j. pdt 7 jours
- Enfants 2-10 ans : 250 mg 3 x p.j. pdt 7 jours
- Enfants < 2 ans : 125 mg 3 x p.j. pdt 7 jours

Coût :
- gélules: 16,74 à 29,74 €, suivant le dosage, pour un traitement de 7 jours, non remboursé au 1er mars 2022.
- suspension : 51,69 € pour un flacon de 100 ml, non remboursé au 1er mars 2022.

vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

Le **vaccinium macrocarpon** (**Elluracaps®**, chapitre 7.4) est de l'extrait sec de jus de **canneberge** ayant pour indication la prévention des récidives de cystites chez les femmes adultes (synthèse du RCP). Il existait déjà sous forme de complément alimentaire, mais est maintenant aussi enregistré comme médicament sur base de l'usage traditionnel des plantes.
Commentaire du CBIP : l'**efficacité** de la canneberge **en prévention des cystites récidivantes** chez la femme n'a **pas été prouvée** ; c'est également la conclusion des recommandations. En cas de cystite récidivante, les interventions suivantes sont recommandées par la BAPCOC : boire plus d'eau, application vaginale d'estriol chez les femmes ménopausées, prophylaxie antimicrobienne (voir BAPCOC).[6,7]

Innocuité

- Contre-indications
  - Antécédents ou présence d'affection rénale

- Effets indésirables
  - Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux et éruption cutanée.
- Grossesse et allaitement : utilisation déconseillée par manque de données (RCP).
- Interactions
  - Augmentation possible du risque de saignement en cas d'association avec la warfarine. Par précaution, le RCP contre-indique l'utilisation concomitante de tout anticoagulant.
  - Le jus de canneberge peut diminuer les concentrations plasmatiques de tacrolimus. Le RCP contre-indique l'utilisation concomitante de tout immunosuppresseur.
  - Par précaution, le RCP contre-indique aussi l'utilisation concomitante de certaines chimiothérapies.[8]

Posologie 1 gél. p.j.

Coût : 34,25€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1er mars 2022.

vaccin COVID-19 (Nuvaxovid®▼)

Le **Nuvaxovid®▼** (chapitre 12.1.1.15) est le cinquième **vaccin** mis sur le marché pour la prévention **contre la COVID-19 chez les adultes**. Il s'agit d'un vaccin à protéines sous-unitaires, qui contient une protéine spike recombinante du virus SARS-CoV-2 et un adjuvant. Ce vaccin utilise des techniques déjà utilisées pour d'autres vaccins mais pas encore pour les vaccins COVID-19. Il s'est avéré efficace pour protéger contre la COVID-19 symptomatique dans des études où le variant alpha était dominant. Son profil de sécurité est à ce jour similaire à celui des autres vaccins COVID-19 déjà disponibles. Il s'administre en 2 injections intramusculaires à trois semaines d'intervalle. Pour plus d'infos, voir Folia février 2022.
En Belgique, la Conférence Interministérielle (CIM) Santé Publique a décidé de réserver pour l'instant l'utilisation du Nuvaxovid® aux personnes présentant un risque élevé de réaction allergique sévère à un autre type de vaccin COVID-19, et aux personnes ayant présenté un effet indésirable sévère après une vaccination avec un autre type de vaccin COVID-19, bien qu'il puisse également être utilisé de manière plus large, par exemple pour les personnes ne souhaitant pas recevoir un vaccin à ARNm ou à vecteur viral (situation au 1er mars 2022, voir CIM Santé Publique du 19/01/2022).

Nouveautés en médecine spécialisée

ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa®▼)

L'association **ceftolozane + tazobactam** pour administration intraveineuse (**Zerbaxa®▼**, chapitre 11.1.1.2.5., usage hospitalier) est une association d'un **antibiotique à large spectre et d'un inhibiteur de ß-lactamase**. Le ceftolozane est structurellement proche du ceftazidime (une céphalosporine de 3ème génération), mais est classifié comme « céphalosporine de 5ème génération » . L'association ceftolozane + tazobactam a pour indication le traitement des infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës et pneumonies nosocomiales chez l'adulte (synthèse du RCP). Son spectre est similaire à celui du ceftazidime, mais elle est plus active contre les germes Gram-négatif tels que les entérobactéries ESBL-productrices, *P. aeruginosa* (y compris les souches multirésistantes), et certains anaérobies tels que *B. fragilis*. Son profil de sécurité est celui des céphalosporines. Sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
Selon certaines sources[9-13] , afin de limiter le risque d'apparition de résistances, l'association ceftolozane + tazobactam n'est à envisager que comme **traitement de dernier recours**, dans les situations de multirésistance bactérienne et après réalisation d'un antibiogramme.[14-20]

Coût: 855,21 pour un mois de traitement, remboursé en b!

fostemsavir trométanol (Rukobia®▼▼)

Le **fostemsavir trométanol** (**Rukobia® ▼**, chapitre 11.4.3.5) est un **antiviral** à administration orale agissant **contre le VIH-1**, appartenant à une nouvelle classe d'antirétroviraux appelée « inhibiteurs de l'attachement ». Le fostemsavir est une prodrogue du temsavir, qui inhibe l'interaction entre le VIH et les récepteurs CD4, empêchant l'entrée du virus dans les cellules. Il a pour indication, en association avec d'autres antirétroviraux, le traitement des adultes infectés par le VIH-1, multirésistants, chez qui les autres schémas thérapeutiques ne sont plus efficaces. Il expose à de nombreuses interactions médicamenteuses et à des effets indésirables potentiellement graves. Selon La Revue Prescrire, l'ajout du fostemsavir au traitement habituel optimisé pourrait être une **option chez des patients en situation d'échec thérapeutique** avec les autres traitements.[21]

Innocuité:

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): céphalées, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, syndrome de restauration immunitaire, allongement de l'intervalle QT, troubles du sommeil, vertiges, myalgies, élévations des enzymes hépatiques, de la créatine kinase et CPK.
- Grossesse et allaitement : déconseillé par manque de données.
- Interactions
  - Comme la plupart des antiviraux utilisés contre le VIH, le fostemsavir peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses importantes (voir www.hiv-druginteractions.org).
  - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).
  - Le temsavir est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le RCP contre-indique l'usage concomitant d'inducteurs puissants du CYP3A4.
  - Le fostemsavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol. La dose d'éthinylestradiol des contraceptifs oraux ne doit pas dépasser 30 µg par jour.
- Précautions particulières
  - Risque d'atteinte hépatique en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C.
  - Surveiller l'apparition éventuelle d'infections opportunistes.

- Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'ostéonécrose.
- Risque de syndrome de restauration immunitaire.[22-24]

Le syndrome de restauration immunitaire ou de reconstitution immunitaire est un ensemble de manifestations cliniques inflammatoires survenant quelques semaines après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH et très immunodéprimés. Plusieurs présentations cliniques sont possibles : aggravation paradoxale d'une infection opportuniste en cours de traitement, infection latente démasquée par le traitement, ou survenue de maladies inflammatoires ou auto-immunes.[25]

Posologie : 600 mg 2x p.j.

Coût : 3 205,6€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

Nouveautés en oncologie

selpercatinib (Retsevmo®▼)

Le **selpercatinib (Retsevmo®▼**, chapitre 13.2.2.11) est un inhibiteur de protéine kinase à administration orale qui a pour indication le traitement de **certains cancers bronchiques** non à petites cellules avancés et de certains **cancers de la thyroïde** avancés présentant une fusion du gène RET. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Le selpercatinib n'a pas été comparé directement à d'autres traitements. Selon le NICE et La Revue Prescrire, son **efficacité clinique** est pour l'instant **incertaine**. Il expose à des **effets indésirables fréquents et potentiellement graves**.[26-29]

Innocuité

- Effets indésirables :
  - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, allongement de l'intervalle QT, hypertension artérielle, éruption cutanée, fièvre, fatigue, oedème, hémorragie (y compris décès), élévation des enzymes hépatiques et de la créatinine, diminution des plaquettes, des lymphocytes et du magnésium.
- Grossesse et allaitement
  - Une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
- Interactions
  - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).
  - Le selpercatinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). La posologie doit être réduite de moitié en cas de co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, et le RCP contre-indique l'utilisation simultanée d'un inducteur puissant du CYP3A4.
  - Le selpercatinib est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
  - Une adaptation posologique est conseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.
  - La tension artérielle doit être mesurée avant et pendant le traitement.
  - Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement.
  - Surveiller l'apparition éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, myalgies, diminution des plaquettes, élévation des enzymes hépatiques.[30,31]

Coût : 7 657 à 10 091€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

Retours sur le marché

triamcinolone nasale (Allegra Nasal®▼)

La **triamcinolone à administration nasale** (**Allegra Nasal®▼**, chapitre 17.3.2.3.2), un corticostéroïde utilisé dans la rhino-conjonctivite allergique, est de retour sur le marché. Les corticostéroïdes sont efficaces dans la rhinite allergique. Ils semblent aussi efficaces dans la sinusite et la rhinosinusite chronique avec exacerbations (indications non mentionnées dans le RCP).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)
Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

urofollitropine (Fostimon®)

L'**urofollitropine** (**Fostimon®**, chapitre 6.5.2) est de nouveau **retirée du marché**. Elle était utilisée dans certains troubles de la fertilité et dans le cadre des techniques de procréation médicalement assistée. Les FSH recombinantes peuvent être utilisées dans ces indications mais sont plus coûteuses (voir 6.5.2).

piroxicam injectable (Piroxicam EG® sol. inj. i.m.)

Le **piroxicam injectable** (**Piroxicam EG® sol. inj. i.m.** chapitre 9.1.1.4) est **retiré du marché**. Il reste des oxicams à administration orale, mais ils ne sont pas un premier choix parmi les AINS disponibles, en raison de leur longue demi-vie et de leur profil d'effets indésirables plus défavorable. D'autres AINS injectables sont encore disponibles (voir 9.1).

Autres modifications

buprénorphine injectable (Buvidal®) : admission au remboursement

La **buprénorphine en injection sous-cutanée** (**Buvidal®**, chapitre 10.5.3. assimilé aux stupéfiants, délivrance hospitalière), utilisée pour la substitution en cas de dépendance aux opioïdes, est maintenant **remboursée en b!**. Son administration doit être réalisée par un professionnel de santé compétent dans la problématique de la toxicomanie, en respectant les instructions du RCP (voir infos récentes juillet 2020).

propranolol sirop (Hemangiol®▼) : suppression du remboursement

La **spécialité Hemangiol®▼** (chapitre 1.5), du propranolol sous forme de sirop utilisé pour le traitement des hémangiomes infantiles nécessitant un traitement systémique, n'est **plus remboursé** depuis le 1er mars 2022. La **préparation magistrale** est par contre **remboursée à 100%** quand elle est prescrite par un spécialiste en pédiatrie, chirurgie plastique ou dermatovénérologie : sirop de propranolol HCl dosé à 3,75 mg/ml (voir formulation standard).

Direct Healthcare Professional Communications

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

- Mavenclad®▼ (cladribine) : risque de lésions hépatiques graves et recommandations de surveillance de la fonction hépatique.
- Irinotecan® : recommandations pour une diminution de la dose initiale pour limiter le risque de neutropénie et diarrhées chez certains patients.
- Xagrid®, Atremia®, Anagrelid Sandoz® (anagrélide) : risque thrombotique en cas d'arrêt brutal.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- L'empagliflozine (Jardiance®, chapitre 5.1.8), le nivolumab (Opdivo®▼, chapitre 13.3.1) et l'ipilimumab (Yervoy®▼, chapitre 13.3.1) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Jardiance®, Opdivo® + Yervoy®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- Martindale, consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- LAREB Pregnancyconsulté la dernière fois le 2 mars 2022.https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique) consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- CRAT consulté la dernière fois le 2 mars 2022.https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

1 Broxil-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf
3 https://www.ge-bu.nl/artikel/nhg-standaard-acute-keelpijn
4 https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-keelpijn#samenvatting-medicamenteuze-behandeling
5 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/feneticilline
6 Urineweginfecties. NHG-Standaard April 2020.https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties
7 Richtlijn Cystitis bij de vrouw. Domus Medica 2016.https://www.domusmedica.be/richtlijnen/cystitis-bij-de-vrouw
8 Elluracaps-Résumé des Caractéristiques du Produit
9 Aust Prescr 2016;39:106-7. http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.044
10 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ceftolozaan_tazobactam
11 Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. https://www.nice.org.uk/advice/esnm74/chapter/Key-points-from-the-evidence
12 Complicated intra-abdominal infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. https://www.nice.org.uk/advice/esnm75/chapter/Key-points-from-the-evidence
13 Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. NICE 2019. https://www.nice.org.uk/advice/es22/chapter/Key-messages
14 Zerbaxa-Résumé des Caractéristiques du Produit
15 EMA EPAR-Assessment Report-Zerbaxa. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa
16 Rev Prescrire 2020. 40 (444) : 736-7
17 Rev Prescrire 2017 ; 37 (407) : 659-661
18 Med Lett Drugs Ther. 2015 Mar 2;57(1463):31-3
19 The Lancet 2015. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62482-X
20 Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016.
21 Rev Prescrire 2022 ; 42 (460) : 91-92
22 Rukobia-Résumé des Caractéristiques du Produit
23 EMA EPAR-Assessment Report-Rukobia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf
24 Fostemsavir, a New Option for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. NEJM J Watch 2020. https://www.jwatch.org/na51118/2020/05/15/fostemsavir-new-option-multidrug-resistant-hiv-1-infection
25 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27
26 Selpercatinib for previously treated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta760

27 Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer withRET alterations. NICE 2021.https://www.nice.org.uk/guidance/ta742
28 Rev Prescrire 2022 ; 42 (459) : 10-11
29 Selpercatinib for RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. NEJM J Watch 2020. HTTPS://WWW.JWATCH.ORG/NA52246/2020/09/04/SELPERCATINIB-RET-FUSION-POSITIVE-NON-SMALL-CELL-LUNG
30 Retsevmo-Résumé des Caractéristiques du Produit
31 EMA EPAR-Assessment Report-Retsevmo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Coups de chaleur et hyperthermies malignes d'origine médicamenteuse

Un article récent de *La Revue Prescrire*[1] fait le point sur les coups de chaleur et les hyperthermies d'origine médicamenteuse. Lorsque cela était pertinent, l'information a été complétée par de l'information en provenance du Répertoire et des Folia.

Définition et description

Un coup de chaleur et **une hyperthermie maligne** correspondent à une augmentation majeure de la température corporelle. Ces élévations majeures exposent à une hypotension artérielle, à une insuffisance rénale fonctionnelle (liée à une déshydratation) et, à partir de 42°C, à des ischémies tissulaires ainsi qu'à des défaillances d'organes : insuffisance respiratoire, troubles cardiaques, convulsions et autres troubles neurologiques, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, troubles hépatiques. Le mécanisme est **différent de celui de la fièvre** dans laquelle la température élevée reste maintenue sous contrôle par l'hypothalamus et qui n'expose en général pas à des défaillances d'organes.

- **Les coups de chaleur** touchent généralement des personnes de plus de 70 ans, dans le contexte d'une exposition trop longue à une température ambiante élevée, sans la possibilité de boire ou de se rafraîchir. Le risque augmente en présence de maladies cardiovasculaires, neurologiques ou psychiques, d'obésité ou d'handicap moteur. Les coups de chaleur liés à un exercice physique intense dans des conditions de chaleur extrême concernent surtout des personnes plus jeunes. Les coups de chaleur **peuvent être causés ou aggravés par des médicaments**.
- **L'hyperthermie maligne** est toujours d'origine médicamenteuse.

Médicaments et coups de chaleur

Les principaux médicaments qui **causent ou aggravent un coup de chaleur** sont :

- **Médicaments ayant un effet anticholinergique** : par diminution de la transpiration et augmentation de la chaleur corporelle. Il s'agit entre autres des anticholinergiques utilisés dans les troubles de la fonction vésicale, des anticholinergiques en cas de maladie de Parkinson et de certains antidépresseurs, d'antihistaminiques H1 et d'antipsychotiques.

> Dans le Répertoire Intro.6.2.3., les anticholinergiques et les médicaments avec des propriétés anticholinergiques sont définis. Extrait du Répertoire Intro.6.2.3. :
> - Certains médicaments sont classés comme "anticholinergiques" (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché 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 cycloplégiques, de l'atropine.
> - Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés ; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (surtout les antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline) et la paroxétine), de certains antihistaminiques H_1 (principalement la diphenhydramine, le diménhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine et la prométhazine; 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.

- **Antipsychotiques** : par effet central sur la thermorégulation, par l'effet antidopaminergique et (pour certains antipsychotiques, voir ci-dessus dans « + plus d'info ») par l'effet anticholinergique.
- **Hormones thyroïdiennes** : par augmentation du métabolisme.
- **Antiépileptiques topiramate et zonisamide, et diurétique acétazolamide** : par inhibition de l'anhydrase carbonique (entraînant une diminution de la transpiration et un effet diurétique).
- **Médicaments sérotoninergiques** : par effet de la sérotonine sur la régulation thermique ; l'hyperthermie est un symptôme du syndrome sérotoninergique. Cela concerne entre autres certains antidépresseurs tels que les ISRS, certains opioïdes.

> Dans le Répertoire Intro.6.2.4., les médicaments sérotoninergiques sont définis. Extrait du Répertoire Intro.6.2.4. :
> - 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 d'un inhibiteur de la MAO et d'un ISRS doit être évitée.
> - D'autres médicaments qui peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique, généralement lorsqu'ils sont associés entre eux, sont principalement les ISRS (y compris la dapoxétine) et d'autres antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxétine), certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol), le dextrométhorphane, le lithium, le méthylphénidate, 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, le trazodone, les triptans, et les inhibiteurs de la MAO-B : sélégiline, rasagiline et safinamide.
> - Voir Répertoire Intro.6.2.4. pour plus d'infos sur le syndrome sérotoninergique.

- Sympathicomimétiques : par une augmentation de production de chaleur et une diminution de la déperdition de chaleur. Cela concerne entre autres les amphétamines, la pseudoéphédrine, la bupropione et le méthylphénidate.
- Produits psychotropes non médicamenteux : alcool, cocaïne, ecstasy.

Certains médicaments peuvent aussi **aggraver les conséquences** d'un coup de chaleur :

- **Médicaments cholinergiques** (augmentation de la transpiration et du risque de déshydratation) : pilocarpine, inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer, néostigmine,

pyridostigmine.
- **Médicaments favorisant une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de déshydratation** : diurétiques, antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), sartans, gliflozines.
- **Médicaments favorisant une hypotension artérielle** : bêta-bloquants et autres antihypertenseurs.

Médicaments et hyperthermie maligne

Médicaments pouvant **provoquer une hyperthermie maligne :**

- Anesthésiques volatiles tels que l'halothane, le sévoflurane et le desflurane.
- Les antipsychotiques : on parle alors de « **syndrome malin des antipsychotiques** » (autrefois appelé « syndrome neuroleptique malin »). Le syndrome est aussi décrit en cas d'arrêt brusque de la lévodopa, d'agonistes de la dopamine et d'inhibiteurs de la COMT.

> Extrait des Folia d'avril 2021 :
> Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est une réaction potentiellement mortelle à la prise (ou éventuellement à l'association) d'antipsychotiques classiques et atypiques et d'autres antagonistes des récepteurs dopaminergiques, tels que la tétrabénazine et les antiémétiques (le métoclopramide p.ex.) et le lithium. Le syndrome a aussi été décrit en cas d'arrêt brutal de lévodopa, d'agonistes dopaminergiques ou d'inhibiteurs de la COMT (voir Répertoire Intro.6.2.5.).

Sources spécifiques

1 Coups de chaleur et hyperthermies malignes d'origine médicamenteuse.*La Revue Prescrire* 2021 ; 41 : 835-836, avec référence vers : Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. La Revue Prescrire 2004 ;24 :505-511

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Information sur vetcompendium.be: "Danger des médicaments hormonaux transcutanés à usage humain pour les animaux de compagnie »

Nos collègues de la division vétérinaire du CBIP ont publié l'article suivant sur leur site Web :**Danger des médicaments hormonaux transcutanés à usage humain pour les animaux de compagnie** (31/03/22).
L'AFMPS signale que des effets indésirables ont été rapportés chez des chiens et des chats suite à l'utilisation chez l'humain de médicaments à base d'estrogènes par voie transdermique (par exemple en cas de contact répété avec les parties du corps sur lesquelles la préparation transdermique a été appliquée ; attention au léchage des zones traitées). Les médecins et les pharmaciens sont invités à en avertir leurs patients.

Bon à savoir

COVID-19 : Le vaccin Moderna (Spikevax®) autorisé à dose réduite pour la vaccination des enfants de 6 à 11 ans

Le vaccin Moderna (Spikevax®), un vaccin à ARNm, est autorisé à dose réduite pour la vaccination des enfants de **6 à 11 ans**. [1] Après le vaccin Pfizer (Comirnaty®, également un vaccin à ARNm), c'est le deuxième vaccin contre la COVID-19 qui peut être utilisé à dose réduite chez ces jeunes enfants.

- Le **schéma de vaccination** des enfants de 6 à 11 ans est le même que celui des enfants plus âgés et des adultes (2 injections intramusculaires à 28 jours d'intervalle), mais l'administration est réduite à une demi-dose par injection : 0,25 ml avec 50 µg d'ARNm par injection au lieu de 0,5 ml avec 100 µg d'ARNm par injection chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Selon le RCP, chez les enfants de 6 à 11 ans gravement immunodéficients, une troisième dose (0,25 ml avec 50 µg d'ARNm) peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième. [1]
- La **réponse en anticorps** (mesurée 28 jours après la deuxième dose) chez les enfants de 6 à 11 ans (n = 319) n'était **pas inférieure** à celle des 18 à 25 ans (n = 295).[1]
- Une **étude randomisée incluant des enfants de 6 à 11 ans est en cours.** [1]

  - Le recrutement des enfants est encore en cours (NCT04796896, situation au 01/04/22).
  - Lors d'une analyse intermédiaire (novembre 2021, ndlr : donc avant l'apparition du variant Omicron) l'incidence de la COVID-19 symptomatique était de 3 sur 2 644 (0,1%) dans le groupe vacciné, contre 4 sur 853 (0,5%) dans le groupe placebo. La sévérité des cas de COVID-19 n'est pas mentionnée.

- Sur base des données récoltées dans l'étude randomisée en cours, les **effets indésirables** les plus fréquents sont de nature comparable à ceux observés chez les enfants plus âgés et les adultes : douleur au site d'injection, céphalées, fièvre, fatigue... [1]
- Comme mentionné dans les Folia de janvier 2022 le **Conseil supérieur de la Santé** et le **Comité consultatif de Bioéthique** recommandent fortement la vaccination des enfants de 5 à 11 ans présentant des comorbidités (maladies sous-jacentes). Le CSS recommande également la vaccination des enfants ayant des contacts rapprochés avec des personnes à risque élevé [ndlr : recommandation basée sur des données avant que le variant Omicron ne devienne dominant]. Pour les enfants de 5 à 11 ans sans comorbidités, le CSS estime que la vaccination peut être « proposée » et doit s'effectuer « sur une base individuelle et volontaire par l'enfant, les parents ou le tuteur légal de l'enfant ».
- **Commentaires du CBIP** :
  - Pour l'instant, les données ne permettent pas d'évaluer la protection contre le variant Omicron ni le risque d'effets indésirables rares comme la péricardite et la myocardite chez les enfants de 6 à 11 ans. Plus précisément, la mesure dans laquelle le vaccin protège efficacement et durablement contre la transmission de l'infection par le variant Omicron, tant chez l'enfant que chez l'adulte, demeure un sujet de discussion.
  - Pour autant que nous avons pu le vérifier, il n'existe actuellement pas de données publiées au sujet du vaccin Moderna chez les enfants de 6 à 11 ans (situation au 01/04/22).

Note : pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir les Actualités COVID-19 sur notre site Web « Actualités COVID-19 ».

Sources spécifiques

1. Communication de l'EMA du 24/02/22 et RCP Spikevax® (7/3/22)).

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.