

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2021

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

Il est difficile de déterminer la place de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie sur la base des données disponibles. Les compléments alimentaires à base de mélatonine ne sont pas fiables en termes de composition.

### BON À SAVOIR

Le Répertoire, édition 2021

Sémaglutide: du neuf dans l'obésité ?

Le bon usage des somnifères : un problème persistant

COVID-19 : autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour un quatrième vaccin : Janssen COVID-19 Vaccine®

COVID-19: l'ivermectine n'a pas d'impact sur l'évolution des formes légères de COVID-19

COVID-19: arrêt prématuré du bras colchicine de l'étude RECOVERY chez des patients COVID-19 hospitalisés

COVID-19: pas de place pour l'azithromycine, des données récentes le confirment

COVID-19: antipyrétiques en prophylaxie avant la vaccination ? Aucun bénéfice prouvé

COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: le rapport bénéfice/risque reste favorable. De rares événements thromboemboliques, associés à une thrombopénie, nécessitent des analyses complémentaires.

### 80+

Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse

### AUDITORIUM

Nouveau Folia Quiz sur la polyarthrite rhumatoïde

**INFORMATIONS RÉCENTES:** mars 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications



#### Nouveautés en première ligne

- Vaccin COVID-19: Janssen COVID-19 Vaccine®▼



#### Nouveautés en médecine spécialisée

- fluocinolone (Iluvien®)
- ranolazine (Ranexa®)



#### Nouveautés en oncologie

- axicabtagène ciloleucel (Yescarta®)▼

#### Retour sur le marché

- méclozine (Agyrax®)



#### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- bazédofixène (Conbriza®)

- céliprolol (Selectol®)
- miconazole capsules molles vaginales (Gyno-Daktarin® caps. molles vag.)

**Autres modifications**

- warfarine (Marevan®)
- Programmes médicaux d'urgence

**PHARMACOVIGILANCE**

**Péricardites d'origine médicamenteuse**

Les antitumoraux, les immunostimulants et les immunodépresseurs sont les médicaments le plus souvent impliqués dans les péricardites d'origine médicamenteuse. Pour la plupart des médicaments, il s'agit d'un effet indésirable (très) rare.

## Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia, nous discutons de la place de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie chez l'enfant, en particulier lors de troubles comportementaux ou de troubles du développement. La place de la mélatonine est difficile à déterminer, cet article explique pourquoi. Chez l'enfant, la mélatonine en tant que médicament ne peut-être prescrite que "off-label" tandis que son utilisation en tant que complément alimentaire (hors prescription) est controversée et n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Le sémaglutide pourrait représenter, à côté du liraglutide (tous deux analogues du GLP-1), une nouvelle possibilité de prise en charge de l'obésité, y compris chez des patients non diabétiques. Le bénéfice à long terme reste cependant peu documenté.

Une large place dans ce numéro est toujours consacrée au traitement de la COVID-19, surtout aux vaccins. Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle a récemment été accordée à un quatrième vaccin (Janssen Covid-19 vaccine®). Dans ce numéro, nous abordons également le vaccin AstraZeneca (désormais appelé Vaxzevria®) : l'EMA conclut, suite à son enquête préliminaire sur les événements thromboemboliques rapportés, que le rapport bénéfice/risque du vaccin reste favorable, mais le signal d'un risque très rare d'événements thromboemboliques associés à une thrombocytopenie nécessite des analyses complémentaires. Vu l'ampleur de la pandémie et l'évolution potentiellement grave de la COVID-19, la vaccination est fortement recommandée et toute suspension de la vaccination est difficile à justifier. Nous présentons aussi des données récentes concernant la place de l'ivermectine, de la colchicine et de l'azithromycine, et signalons que l'administration prophylactique d'antipyrétiques avant la vaccination contre la COVID-19, n'a pas de bénéfice prouvé.

## La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

Les troubles du sommeil touchent aussi les enfants. **Une approche non médicamenteuse est la prise en charge de premier choix.** Les médicaments classiquement utilisés dans les troubles du sommeil (benzodiazépines, « Z-drugs ») sont formellement déconseillés. Quant à la phytothérapie, elle n'a pas fait l'objet d'études de bonne qualité.

L'**efficacité** de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie a surtout été étudiée chez des **enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux**. Dans cette population, le traitement à la mélatonine améliore à **court terme** le temps d'endormissement et le temps de sommeil total, mais la **pertinence clinique du bénéfice obtenu n'est pas claire**. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à l'efficacité de la mélatonine chez les enfants sans troubles neurodéveloppementaux.

Un traitement à la mélatonine **de courte durée** semble **sûr**, mais **on ignore le profil d'innocuité d'un traitement prolongé**. On s'inquiète d'un possible effet négatif de la mélatonine sur le développement (hormonal) des enfants.

En Belgique, **aucun médicament à base de mélatonine n'est autorisé chez l'enfant**. Toute prescription de mélatonine à des enfants est donc par définition une prescription « *off-label* ».

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) déconseille l'utilisation de **compléments alimentaires** contenant de la mélatonine chez les enfants de moins de 12 ans, en se fondant sur le principe de précaution. Parce qu'ils sont en vente libre dans les pharmacies et les drogueries, ces compléments paraissent anodins. Or leur composition est incertaine et ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments.

Une **approche non médicamenteuse** est le traitement de premier choix chez tout enfant souffrant d'insomnie.

Lorsque l'on envisage d'initier un traitement à la mélatonine chez un enfant souffrant d'un trouble neurodéveloppemental et ne répondant pas à une prise en charge non médicamenteuse, il est recommandé de consulter un spécialiste.

### La mélatonine

La mélatonine est une hormone produite naturellement par l'organisme, impliquée dans la régulation du rythme jour-nuit (rythme circadien) et la synchronisation du cycle veille-sommeil.



La mélatonine est une hormone naturelle sécrétée principalement par l'épiphyse (glande pinéale), qui participe au contrôle des rythmes circadiens et à la synchronisation du cycle veille-sommeil. La mélatonine serait également impliquée dans d'autres processus physiologiques (notamment neuro-endocriniens et cardio-vasculaires)<sup>1</sup>, mais son impact sur ces processus n'est pas encore entièrement élucidé<sup>2</sup>.

La production de la mélatonine est déclenchée en fonction du rythme circadien et régulée par la lumière<sup>3</sup>. La sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. C'est pourquoi l'hormone a également été associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil<sup>4,5</sup>.

Les enfants de moins de 3 mois produisent très peu de mélatonine. À partir de l'âge de 3 mois, la production augmente, puis diminue à nouveau après l'âge de trois ans<sup>6</sup>.

Sur le marché belge, deux spécialités de mélatonine exogène sont disponibles avec le statut de **médicament** : une spécialité à libération prolongée (Circadin®) pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez des patients de 55 ans ou plus, et une spécialité à libération normale (Melatonin Pharma Nord®) pour le traitement du syndrome du décalage horaire chez l'adulte (voir Répertoire chapitre 10.1.3.). En 2019, un médicament à base de mélatonine a été autorisé par l'EMA chez l'enfant ; ce médicament n'est pas commercialisé en Belgique (situation au 10/02/21).



Depuis le 20 septembre 2019, un médicament à base de mélatonine a été autorisé au niveau européen, spécifiquement pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis (SMS), lorsque les mesures d'hygiène du sommeil se sont révélées insuffisantes<sup>7</sup>. Ce médicament n'est pas commercialisé en Belgique à l'heure actuelle (situation au 10/02/21).

Outre ces deux médicaments, il existe de nombreux **compléments alimentaires** à base de mélatonine, en vente libre dans les pharmacies et les drogueries. La dose maximale autorisée de mélatonine dans les compléments alimentaires varie d'un pays à l'autre. En **Belgique**, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) considère comme médicaments les produits oraux contenant 300 µg de mélatonine ou plus. Si les produits sont destinés à une absorption trans-mucosale dans la bouche et/ou le pharynx, ils sont considérés comme médicaments à partir de 200 µg ([https://www.afmps.be/fr/humain/produits\\_particuliers/Zone\\_grise/avis](https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis)). Selon les pays, les réglementations varient : en France par exemple, une dose plus élevée est autorisée dans les compléments alimentaires, tandis qu'au Danemark, la mélatonine est seulement commercialisée avec le statut de médicament, et aux États-Unis, il s'agit d'un complément alimentaire quelle que soit la dose<sup>5,8</sup>.

## La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants qui souffrent de troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Chez ces enfants, les symptômes peuvent être liés à des perturbations du rythme jour-nuit. La prise de stimulants tels que le méthylphénidate peut également être à l'origine des troubles du sommeil, ainsi qu'une activité cognitive trop soutenue dans la soirée (fait de se tracasser, usage tardif d'écrans,...)<sup>9</sup>.

Tout comme chez l'adulte, la prise en charge de l'insomnie chez l'enfant est en premier lieu non médicamenteuse, incluant des techniques cognitivo-comportementales et se focalisant sur une bonne hygiène du sommeil. Si une telle prise en charge n'a pas un effet suffisant, l'ajustement du médicament stimulant peut éventuellement apporter une amélioration (ajuster la posologie ou opter pour un schéma d'administration différent, ou passer à un autre médicament)<sup>5,6,10</sup>.

On ne dispose pas de chiffres belges concernant l'utilisation de la mélatonine. Dans une étude (2019) auprès de la population de Rotterdam, 6% des enfants de 11 ans déclarent avoir pris de la mélatonine au moins une fois par semaine au cours des six derniers mois. Moins de 10% de ces enfants ont un diagnostic de TDAH ou de trouble du spectre de l'autisme<sup>11</sup>. Les notifications spontanées d'effets indésirables à l'AFMPS suite à l'utilisation de mélatonine par des enfants (voir plus loin) laissent supposer qu'en Belgique aussi, la mélatonine est régulièrement utilisée dans cette tranche d'âge.

## Efficacité

Il n'existe pas d'études randomisées, contrôlées par placebo, de bonne qualité sur l'efficacité de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie qui ne présentent pas de troubles du développement<sup>5</sup>. La plupart des études contrôlées par placebo ont été menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux. La période de suivi dans ces études est courte (1 à 13 semaines) et les posologies évaluées divergent d'une étude à l'autre.

Selon quelques synthèses méthodiques<sup>12,13</sup>, le plus grand bénéfice est observé chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme : avec la mélatonine, par rapport au placebo, leur temps d'endormissement est réduit d'au moins 30 minutes, et leur temps de sommeil augmenté de trois quarts d'heure par nuit. La question de savoir si ces améliorations au niveau du sommeil se reflètent également dans le comportement diurne a été peu étudiée. Les résultats limités ne suggèrent aucun effet sur le comportement chez des enfants atteints de TDAH. Chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme, l'association de mélatonine avec une thérapie cognitivo-comportementale de courte durée donne les meilleurs résultats.



- The Medical Letter* fait état d'une synthèse méthodique<sup>12</sup> de 19 RCT contrôlées par placebo (n=1021) menées chez des enfants (âge moyen de 6 à 10 ans) et des adolescents (âge moyen de 16 ans) souffrant d'insomnie. Dans plus de la moitié de ces études, seuls des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux ont été inclus. La dose de mélatonine étudiée varie considérablement : 1 à 12 mg/j pour la mélatonine à libération normale ; 2 à 9 mg/j pour la mélatonine à libération prolongée. Les traitements duraient entre 1 à 13 semaines (durée médiane de 4 semaines).

Le temps d'endormissement est réduit en médiane de 28 minutes, par rapport au placebo (17 études, fourchette de 11 à 51 minutes). Le temps de sommeil total est augmenté en médiane de 33 minutes, par rapport au placebo (16 études, fourchette de 14 à 68 minutes).

L'effet est le plus important chez les enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme : avec la mélatonine, par rapport au placebo, leur temps d'endormissement est réduit en médiane de 37 minutes, et leur temps de sommeil total augmenté en médiane de 48 minutes. Concernant l'effet sur le fonctionnement diurne et la qualité de vie (7 études), les résultats sont contradictoires. Cinq RCT, toutes de qualité moyenne, ont été menées chez des enfants sans troubles du développement. Les résultats suggèrent un meilleur effet avec la mélatonine sur le temps d'endormissement (bénéfice de 16 à 42 minutes en moyenne, par rapport au placebo) et le temps de sommeil total (bénéfice de 14 à 36 minutes en moyenne, par rapport au placebo), mais les études sont de trop petite taille (max. 55 participants) et trop hétérogènes pour pouvoir en tirer des conclusions.
- Une synthèse méthodique avec méta-analyse (13 études, n=682) incluant seulement des RCT menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux<sup>13</sup>, constate un effet plus important avec la mélatonine (dose de 0,1-12mg) qu'avec le placebo sur le temps d'endormissement (bénéfice de 29 minutes en moyenne ; IC à 95% de 18 à 40 minutes) et le temps de sommeil total (bénéfice de 48 minutes en moyenne ; IC à 95% de 37 à 60 minutes), mais pas sur le nombre de réveils. Parmi les études menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux en général ou d'un trouble du spectre autistique en particulier, 4 études mentionnent le critère d'évaluation « comportement » (selon l'avis des parents) et constatent un effet positif avec la mélatonine (aucun chiffre n'est rapporté). Dans les 3 études menées chez des enfants atteints de TDAH, on n'observe aucun effet sur le comportement (selon différentes échelles d'évaluation). Les données disponibles ne permettent pas d'analyse en sous-groupes en fonction de la posologie, de la durée du traitement ou de l'âge. D'après les auteurs de la méta-analyse, les preuves sont de qualité limitée, les résultats des différentes études étant hétérogènes et contradictoires.
- Un produit à base de mélatonine (en libération prolongée) a été enregistré au niveau européen pour les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou d'un syndrome de Smith-Magenis (SMS) ; ce produit n'est pas disponible en Belgique (situation au 10/2/21).

L'enregistrement européen s'appuie sur une RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 125 enfants (la plupart atteints d'un TSA, seulement 4 avec un SMS) qui n'avaient pas répondu aux mesures non médicamenteuses et dont le sommeil ne s'était pas amélioré après une période de pré-inclusion sous placebo de 2 semaines. Après 13 semaines de traitement à la mélatonine, le temps de sommeil total moyen (critère d'évaluation primaire, environ 7,5 heures au début de l'étude) était augmenté de 51 minutes, contre 19 minutes avec le placebo (p=0,03)<sup>14,15</sup>.
- Selon une étude randomisée de bonne qualité portant sur 160 enfants (4-10 ans) atteints d'un trouble du spectre de l'autisme et d'insomnie, une combinaison de mélatonine 3mg (à libération contrôlée) avec une brève thérapie cognitivo-comportementale donne les meilleurs résultats : chez 85% des enfants, le temps d'endormissement s'est amélioré après 12 semaines (temps d'endormissement ≤ 30 minutes ou au moins réduit de 50% par rapport au début de l'étude), contre 39% des enfants avec la mélatonine en monothérapie, 10% avec la thérapie cognitivo-comportementale seule et 0% avec le placebo<sup>6,16</sup>.

Le moment optimal de la prise de mélatonine et la posologie optimale ne sont pas clairement établis<sup>5</sup>. Après administration orale, la biodisponibilité de la mélatonine est faible et variable<sup>4</sup>.

## Innocuité

Des études cliniques suggèrent que **l'utilisation à court terme** de la mélatonine chez les enfants est relativement sûre. Parmi les effets indésirables fréquemment rapportés, on compte notamment la somnolence diurne et des céphalées ; des cas d'énurésie, des vertiges, de la diarrhée et des éruptions cutanées ont également été rapportés<sup>5,10,15</sup>.



- Selon la synthèse méthodique de McDonagh et al.<sup>12</sup>, les effets indésirables suivants sont plus fréquemment signalés avec la mélatonine qu'avec le placebo : fatigue/somnolence diurne et énurésie/mictions plus fréquentes le soir. Les effets indésirables graves étaient rares, correspondaient aux antécédents médicaux de l'enfant et ne sont pas considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement.
- Dans les différentes RCT de la synthèse méthodique d'Abdelgadir et al.<sup>13</sup>, on n'observe pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre la mélatonine et le placebo, mais aucune méta-analyse n'est possible à partir des données disponibles.
- Dans la RCT sur laquelle repose l'AMM européenne du médicament à base de mélatonine (en libération prolongée) destiné aux enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou d'un syndrome de Smith-Magenis (SMS), des effets indésirables neurologiques sont fréquemment rapportés : ils se produisent deux fois plus souvent avec la mélatonine qu'avec le placebo (42% contre 22% des enfants), les principaux effets indésirables étant les céphalées (13% contre 6%) et la somnolence diurne (28% contre 11%)<sup>15</sup>.

**Selon l'AFMPS, l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 12 ans, par principe de précaution. Leur emballage doit donc comporter des avertissements appropriés et leur présentation ne doit pas cibler la consommation par ce groupe d'âge.**

([https://www.afmps.be/fr/humain/produits\\_particuliers/Zone\\_grise/avis](https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis)).

Les centres de pharmacovigilance ont reçu plusieurs notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation de la mélatonine, aussi bien sous forme de médicament que sous forme de complément alimentaire<sup>17,18</sup>.



- Entre 2009 et fin 2020, le Centre belge de pharmacovigilance (Division Vigilance de l'AFMPS) a reçu 41 notifications d'effets indésirables suspectés liés à l'utilisation de la mélatonine, dont deux concernaient des mineurs : un garçon de 9 ans ayant développé une hyperventilation, et un garçon de 16 ans présentant de la fatigue et des yeux rouges, dans les deux cas après avoir pris Circadin® (aucune information concernant un lien de causalité).
- Entre septembre 1997 et fin novembre 2019, le *Bijwerkingencentrum Lareb* néerlandais a reçu 181 plaintes suite à l'utilisation de la mélatonine, dont près de la moitié chez des enfants de moins de 10 ans. Des effets indésirables ont été signalés aussi bien avec les médicaments autorisés qu'avec des préparations réalisées en pharmacie et des produits vendus en grande surface, même avec des préparations à faible dose (0,1 à 0,5 mg). Diarrhée, céphalées et vertiges sont les effets les plus fréquemment notifiés. Sur les trois cas de convulsions rapportés chez des enfants, 1 cas (tranche d'âge 10-20 ans) n'avait aucun antécédent d'épilepsie connu<sup>18</sup>.

**L'utilisation à long terme** n'est pas suffisamment documentée pour pouvoir en déterminer l'innocuité<sup>10</sup>.

La production naturelle nocturne de mélatonine diminue au début de la puberté. L'administration de mélatonine exogène peut perturber le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique. Une utilisation à long terme pourrait donc avoir un effet négatif sur la production d'hormones sexuelles et sur la puberté. Ceci n'a pas fait l'objet d'études de bonne qualité. Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions en raison d'un échantillon trop petit, des données incomplètes et des lacunes dans les échelles d'évaluation utilisées<sup>1</sup>.

La mélatonine étant principalement métabolisée par le CYP1A2, il existe un risque d'interactions avec les inhibiteurs du CYP1A2 (p.ex. fluvoxamine, caféine) et les inducteurs du CYP1A2 (voir le Tableau Ic du Répertoire). L'utilisation de caféine a été associée à une augmentation des taux de mélatonine. Une sédation accrue peut être observée en cas de consommation concomitante d'alcool ou d'autres médicaments à effet sédatif<sup>4,5</sup> [voir aussi Folia d'avril 2019].

Une prudence particulière s'impose chez les enfants épileptiques, en raison d'un risque accru de convulsions. Chez les enfants atteints d'une maladie auto-immune, la mélatonine peut provoquer des exacerbations<sup>19,20</sup>.

Toute suspicion d'effet indésirable avec la mélatonine peut être notifiée via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be).

## Qualité

Autre problème des compléments alimentaires : ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments [voir Folia d'avril 2011 Médicaments à base de plantes]. Dans une étude menée au Canada, un écart parfois important a été constaté entre la composition réelle des compléments alimentaires à base de mélatonine et celle qui est mentionnée sur l'emballage<sup>5,21</sup>.



Une étude canadienne<sup>21</sup> a examiné 31 compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Les écarts entre la teneur réelle en mélatonine et la teneur indiquée sur l'emballage variaient entre -83% à +487%. Des différences considérables ont parfois été constatées entre les différents lots d'un même produit. Dans 8 produits, outre la mélatonine, on a également trouvé de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), dont la teneur variait entre 1 à 75 µg.

## Commentaire du CBIP

L'utilisation de la mélatonine pour traiter l'insomnie doit être remise en question, pas seulement chez l'adulte<sup>4</sup> [voir Répertoire 10.1.3.], mais chez l'enfant aussi, à plus forte raison. En Belgique, toute prescription d'un médicament à base de mélatonine chez un enfant est par définition une prescription « *off-label* ». Il convient d'être particulièrement prudent parce que l'on ne connaît pas l'innocuité d'une utilisation à long terme ni les conséquences sur le développement (sexuel). Des études de bonne qualité sont nécessaires, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Parce qu'ils sont en vente libre dans les pharmacies et les drogueries, les compléments alimentaires paraissent anodins. Or leur composition ne correspond pas toujours à celle qui est indiquée sur l'emballage et ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments. Voilà un message important à transmettre aux adolescents et aux parents d'enfants souffrant de troubles du sommeil qui envisagent de prendre de la mélatonine ou qui en prennent déjà.

Lorsque l'on envisage d'initier un traitement à la mélatonine (en « *off-label* ») chez un enfant souffrant d'un trouble neurodéveloppemental et ne répondant pas à une prise en charge non médicamenteuse, il est recommandé de consulter un spécialiste. L'enfant doit être suivi de près, en étant particulièrement vigilant quant aux effets indésirables. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et la nécessité de le poursuivre. Les médicaments classiquement utilisés dans les troubles du sommeil (benzodiazépine, « Z-drug ») sont déconseillés en raison du risque de dépendance et du risque d'effets indésirables tels que somnolence diurne, réactions paradoxales et développement de tolérance. Il n'existe pas de preuves de bonne qualité sur la phytothérapie chez les enfants souffrant d'insomnie.

## Sources

1 Boafa A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nature and Science of Sleep* 2019;Volume 11:1-10.doi:10.2147/nss.S181365

2 NCCIH. Melatonin: What You Need To Know. <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know> (dernière



consultation le 10/02/2021)

- 3** Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2014;57:352-61.
- 4** Stolk L. Geen melatonine bij primaire slaapproblemen. *Geneesmiddelenbulletin* 2020;54:41-4.
- 5** Anonymous. Melatonin for Insomnia in Children. *JAMA* 2020;324:1559-60.doi:10.1001/jama.2020.12193
- 6** Anonymous. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. *Drug Ther Bull* 2015;53:117-20.
- 7** EMA. EPAR-Assessment Report Slenyto®. EMA 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto>
- 8** Rédaction Prescrire. Mélatonine : bilan des notifications d'effets indésirables en France. *La Revue Prescrire* 2018;38:835-6.
- 9** Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:34.doi:10.1007/s11920-017-0782-x
- 10** Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009033.doi:10.1212/WNL.0000000000009033
- 11** Koopman-Verhoeff ME, van den Dries MA, van Seters JJ, et al. Association of Sleep Problems and Melatonin Use in School-aged Children. *JAMA Pediatr* 2019;173:883-5.doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2084
- 12** McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *Journal of Child Neurology* 2019;34:237-47.doi:10.1177/0883073818821030
- 13** Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2018;103:1155-62.doi:10.1136/archdischild-2017-314181
- 14** Rédaction Prescrire. Mélatonine (Slenyto®) et troubles du sommeil chez des enfants autistes. *La Revue Prescrire* 2020;439:325-6.
- 15** Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2017;56:948-57.e4.doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414
- 16** Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x
- 17** ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. ANSES Opinion Request No 2016-SA-0209. ANSES 2018.
- 18** Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. Bijwerkingencentrum Lareb 2020.
- 19** Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (dernière consultation le 10/02/2021)
- 20** SKP. Melatonine Pharma Nord®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
- 21** Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017;13:275-81.doi:10.5664/jcsm.6462

Bon à savoir

## Le Répertoire, édition 2021

- L'édition 2021 du Répertoire Commenté des Médicaments est désormais intégralement disponible sur notre site Web ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)). Certains chapitres en ligne avaient déjà été mis à jour en décembre et en janvier; c'est désormais le cas de tous les chapitres.
- Les **textes introductifs** de tous les chapitres du Répertoire ont été révisés, comme chaque année, notamment grâce à 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 sont détaillées dans la rubrique "Plus d'infos" ci-dessous.



### – Introduction:

- Nous avons révisé notre méthodologie concernant la mention de l'insuffisance hépatique comme contre-indication et la mention des symboles d'insuffisance rénale (au niveau des spécialités) ; pour plus de détails à ce sujet, voir Intro.2.3.
- Comme chaque année, les tableaux suivants ont été mis à jour: "Médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes" (Intro.6.2.2.) et les tableaux des interactions CYP et P-gp (Intro.6.3.).
- Vous trouverez une liste des symboles utilisés dans le Répertoire dans l'Intro.2.9.2.

### – Système cardio-vasculaire: pas de modifications de fond.

### – Sang et coagulation:

- Le tableau des interactions des antagonistes de la vitamine K a été mis à jour (voir chapitre 2.1.2.1.1.). Les principaux changements concernent des produits qui figuraient déjà dans ce tableau mais que nous avons regroupés ou détaillés. Ont été ajoutés au tableau : les acides gras oméga-3 à fortes doses, l'orlistat et le piroxicam (ainsi que quelques molécules utilisées en médecine spécialisée : déférasirox, léflunomide, tériflunomide et létermovir); le stiripentol a été supprimé du tableau.

### – Système gastro-intestinal:

- Adaptation du chapitre sur les plaintes gastriques (chapitre 3.1) suite au retrait du marché de la ranitidine [voir Folia novembre 2020].

### – Système respiratoire:

- L'information concernant le traitement d'entretien de l'asthme (chapitre 4.1.) a été mise à jour en fonction de l'article dans les Folia de septembre 2020.

### – Système hormonal:

- Diabète: les rubriques "Grossesse et allaitement" ont été adaptées en fonction de l'article des Folia de décembre 2020.
- Le bénéfice des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque et rénale en dehors du diabète est mentionné [voir aussi Folia de février 2021].
- Le positionnement des antithyroïdiens dans la maladie de Basedow est précisé.

### – Gynéco-obstétrique:

- Lors de la révision 2020, d'importantes modifications ont été apportées dans le chapitre 6.2.4. Contraception d'urgence. Quelques modifications supplémentaires ont été apportées au vu des nouvelles données de la littérature.

### – Système urogénital: pas de modifications de fond.

### – Douleur et fièvre: pas de modifications de fond.

### – Pathologies ostéo-articulaires:

- L'information concernant la polyarthrite rhumatoïde (chapitre 9.2.) a été mise à jour en fonction de l'article dans les Folia d'octobre 2020.

### – Système nerveux:

- Le tableau indiquant la durée d'action des benzodiazépines et "Z-drugs" et la dose équivalente de diazepam, a été mis à jour : voir tableau 10a dans le chapitre 10.1.

### – Infections:

- L'édition 2021 du "Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire (BAPCOC)" a été intégrée dans les rubriques "Positionnement" > "Indications principales en pratique ambulatoire".

- Les informations concernant les antineoplasiques (chapitre 11.5.1.) ont été révisées.
- **Immunité:**
  - Des informations ont été ajoutées concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs.
  - Pour un certain nombre d'immunosuppresseurs, nous signalons le risque de cancer de la peau et les mesures de protection à prendre.
- **Médicaments antitumoraux:** pas de modifications de fond.
- **Minéraux et vitamines:** pas de modifications de fond.
- **Dermatologie:**
  - Mise à jour des recommandations sur le traitement de l'acné (chapitre 15.5.), qui concordent avec celles de la BAPCOC.
  - La place de l'imiquimod, un immunomodulateur, est précisée (chapitre 15.11.).
- **Ophthalmologie:** pas de modifications de fond.
- **Oto-Rhino-Laryngologie:**
  - Un nouveau sous-chapitre regroupe les informations sur la maladie de Ménière, les vertiges et le mal des transports: voir 17.2.
- Anesthésie, Agents de diagnostic, Médicaments divers: pas de modifications de fond.

- Les **exemplaires imprimés de l'édition 2021 du Répertoire** seront distribués à partir du mois de mai; dans la version papier, les spécialités sont mises à jour jusqu'en décembre 2020. Pour limiter le poids du Répertoire papier, quelques mesures ont été prises: le Tableau le (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp; Intro.6.3.) et les chapitres 13. (Médicaments antitumoraux), 18.1. (Anesthésie générale) et 19. (Agents de diagnostic) n'ont pas été imprimés, et dans le chapitre 15.13. (Pansements actifs), seuls le nom de la spécialité et de la firme sont mentionnés. Il s'agit d'informations qui ne sont que très rarement nécessaires lors d'une consultation à domicile. Il est fait référence au site Web, où toutes les informations restent disponibles et où les spécialités sont mises à jour au moins trois fois par mois.

### Comment se procurer un exemplaire du Répertoire?

- Le Répertoire n'est plus envoyé automatiquement à tous les médecins, pharmaciens et dentistes actifs. **Seuls les médecins, pharmaciens et dentistes qui ont commandé un exemplaire imprimé via notre formulaire en ligne recevront 1 exemplaire à l'adresse qu'ils nous ont communiquée.** Tout changement d'adresse peut être signalé à [administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be).
- Étudiants: la distribution se fait par le biais du département responsable de la faculté ou de la (haute) école. Aucun exemplaire n'est envoyé individuellement aux étudiants.
- Autres professionnels de la santé: un exemplaire du Répertoire peut être envoyé sur demande ([administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be)). Les commandes de plus de 4 exemplaires qui sont faites par des institutions doivent être retirées à Bruxelles après contact par e-mail ([administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be)).

Nous rappelons que le Répertoire est **intégralement disponible en ligne**, sur notre site Web, où il est régulièrement mis à jour. Une application mobile du Répertoire est également disponible sur Google Play (Android) et l'App Store (iOS): chercher sur "CBIP".

Bon à savoir

## Sémaglutide: du neuf dans l'obésité ?

Le sémaglutide, un analogue du GLP-1 utilisé dans le traitement du diabète de type 2, a tout récemment été évalué dans l'obésité, chez des patients non diabétiques et à un dosage plus élevé que dans le traitement du diabète (étude STEP)<sup>1</sup>. On assiste à une perte de poids importante, significativement supérieure à celle observée avec le placebo. Il s'agit d'une étude menée par son fabricant. Au terme de l'étude (un peu plus d'un an), chez les patients qui avaient reçu le sémaglutide, plus de 85% avaient perdu au moins 5% de leur poids et 50% avaient perdu au moins 15% de leur poids (contre respectivement 30% et 5 % des patients sous placebo). Il y a eu significativement plus d'arrêts de traitement et d'effets indésirables sévères dans le groupe sémaglutide.



- Population étudiée et méthodologie:
  - Population: environ 2.000 patients, soit obèses (IMC  $\geq 30$ ), soit avec un IMC  $\geq 27$  et au moins une pathologie associée à l'excès de poids ; non diabétiques ; majoritairement caucasiens; moyenne d'âge 47 ans et 75% de sexe féminin.
  - Intervention: sémaglutide 2,4 mg s.c. 1 fois par semaine versus placebo; associé à une adaptation du mode de vie dans les 2 groupes.
  - Durée de l'étude: 68 semaines.
- Efficacité:
  - Après 68 semaines de traitement, les patients qui avaient reçu le sémaglutide avaient perdu en moyenne 15% de leur poids, contre en moyenne 2,5% chez les patients qui avaient reçu un placebo. La perte de poids est particulièrement marquée : à la fin de l'étude, plus de 8 patients sur 10 dans le groupe sémaglutide (versus 3 sur 10 dans le groupe placebo) ont perdu au moins 5% de leur poids ; et 10 patients sur 20 sous sémaglutide ont perdu au moins 15% de leur poids (versus un patient sur 20 dans le groupe placebo).
  - La perte de poids est surtout prononcée au cours des 30 premières semaines et on observe une stagnation du poids au cours des 20 dernières semaines.
- Effets indésirables:
  - Pour le sémaglutide, il s'agissait majoritairement d'effets d'ordre gastro-intestinal (nausées, diarrhées, vomissements et constipation) d'intensité légère à modérée et non persistants.
  - Les effets indésirables sévères (c.-à-d. ayant un impact négatif sur les activités normales du quotidien) ont été plus fréquents dans le groupe sémaglutide (10%) que dans le groupe placebo (6%); la différence entre les groupes est particulièrement marquée pour les effets indésirables sévères d'ordre gastro-intestinal et hépatobiliaire.
  - Le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables gastro-intestinaux était significativement plus élevé dans le groupe sémaglutide (4,5 % versus 0,8% des patients sous placebo).

Ces résultats sont relayés abondamment dans la presse grand-public où le sémaglutide est présenté comme un "gamechanger". Le sémaglutide n'est pas la première molécule de la classe thérapeutique des analogues du GLP1 proposée pour le traitement de l'obésité. Le liraglutide est déjà enregistré dans le traitement de l'obésité, à des doses supérieures à celles utilisées dans le diabète également (voir Folia de mars 2015 et RCM chapitre 20.2.2.).

La perte de poids notée avec le sémaglutide dans cette étude est en effet particulièrement marquée et se rapproche de la perte de poids constatée dans les études évaluant la chirurgie bariatrique. Les auteurs de l'étude insistent sur le bénéfice qui semble supérieur avec le sémaglutide dans l'étude STEP, par rapport au liraglutide dans l'étude SCALE<sup>2</sup>. Il n'est pas exclu qu'une différence dans le design ou la population de ces 2 études explique, au moins partiellement, la différence de résultats.

Dans le traitement de l'obésité, des données comparatives directes, non seulement entre le liraglutide et le sémaglutide, mais également entre le sémaglutide et d'autres classes thérapeutiques utilisées ainsi que la chirurgie bariatrique seraient très utiles, mais ne sont pas encore disponibles actuellement. Une évaluation du sémaglutide sur un panel plus large de la population (notamment non caucasienne) serait

également la bienvenue.<sup>3</sup>

### Avis du CBIP

L'obésité, est source d'une morbi-mortalité importante et constitue un challenge médical majeur.

- De nombreux médicaments ont été proposés dans l'obésité, leur efficacité a été le plus souvent jugée modeste et certains ont été retirés du marché pour des raisons de sécurité. Le coût de tels traitements est également à prendre en considération. Le fait que, dans les études évaluant les médicaments dans l'obésité, la perte de poids soit surtout marquée en début de prise en charge (ce qui est également le cas ici) et ne se maintienne pas après l'arrêt de celle-ci est également un constat problématique. Aborder l'obésité avec une thérapie médicamenteuse chronique (à vie?) nécessite un débat public. Le bénéfice de ces traitements sur les complications de l'obésité doivent faire l'objet d'une évaluation en tant que critères d'évaluation primaires, afin de permettre une véritable analyse de leurs rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice; ceci demande des études de longue durée.
- Le sémaglutide est associé à un bénéfice substantiel sur le poids dans cette étude STEP, pour une sécurité acceptable, et l'administration hebdomadaire pourrait être un avantage en termes d'observance thérapeutique, comparativement au liraglutide. Néanmoins, il n'y a actuellement pas de données sur le maintien de la perte de poids après l'arrêt de ce traitement, ni surtout sur la question de savoir si le sémaglutide apporte un bénéfice sur les complications de l'obésité à long terme. Dans l'hypothèse de la nécessité d'un traitement chronique, la sécurité d'usage à long terme ainsi que le coût du sémaglutide sont également à prendre en considération.
- Le sémaglutide n'est actuellement pas enregistré dans le traitement de l'obésité. La dose administrée aux patients dans cette étude est supérieure à celle habituellement utilisée dans le traitement du diabète (0,5 à 1 mg s.c. 1 fois par semaine). Les analogues du GLP-1 sont associés, dans le diabète, à un risque légèrement accru de cholélithiase, de pancréatite et d'obstruction intestinale.

### Sources

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Eng J Med* 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Online ahead of print.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
3. Ingelfinger JR, Rosen CJ. STEP 1 for Effective Weight Control – Another First Step? *N Engl J Med* 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMe2101705. Online ahead of print.

Bon à savoir

## Le bon usage des somnifères : un problème persistant

Les médias ont récemment fait état de la forte hausse des ventes de somnifères au cours de l'année dernière. La crise du coronavirus serait responsable de cette augmentation. Les résultats des enquêtes de santé menées par Sciensano en 2020 ont effectivement révélé une consommation accrue de somnifères, en particulier chez les jeunes adultes<sup>1</sup> [voir aussi les Folia de juillet 2020].

Selon le guide de pratique clinique d'*EBPracticeNet* « Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne » [voir Folia de juin 2019], les somnifères doivent être réservés aux patients souffrant d'une insomnie sévère de courte durée (aiguë) ou d'un accès aigu au cours d'une insomnie chronique, associée à une souffrance importante<sup>2</sup>. On privilégiera dans ce cas-là une benzodiazépine ou une Z-drug, à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible, afin de réduire le risque d'effets indésirables et de dépendance [voir chapitre 10.1 du Répertoire].

Ces recommandations ne sont pas toujours suivies dans la pratique. C'est ce que révèle une enquête en ligne réalisée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), dont les résultats viennent d'être publiés. L'enquête s'adressait aux utilisateurs de benzodiazépines ou de Z-drugs dans le cadre des troubles du sommeil. L'analyse est basée sur 466 réponses complètes.



Au total, 808 patients ont répondu à l'enquête. L'âge moyen des patients inclus dans l'analyse est de 55 ans, et 63 % sont de sexe féminin. Vous trouverez plus de détails sur les résultats de cette enquête sur le site Web de l'AFMPS. Comme il ne s'agit pas d'un échantillon représentatif, les résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population.

Il ressort de l'enquête que neuf patients sur dix utilisaient depuis un mois ou plus une benzodiazépine ou une Z-drug en raison de troubles du sommeil. Parmi les patients âgés de 65 ans et plus, 84 % utilisaient un somnifère depuis plus d'un an, contre 72 % dans les groupes d'âge plus jeunes. Un patient sur trois montre des signes de dépendance psychologique et deux patients sur trois avaient déjà essayé d'arrêter le traitement. Près de la moitié des patients trouveraient très difficile voire impossible de l'arrêter. On remarque que près de la moitié des patients prennent du zolpidem. Rien ne prouve que les Z-drugs provoquent moins d'effets indésirables ou moins de dépendance que les benzodiazépines. Les Z-drugs ont en outre été associées à des comportements anormaux pendant le sommeil (tels que somnambulisme), bien que rares [voir Folia de décembre 2019].

Les données de cette enquête et des enquêtes de santé de Sciensano, nous rappellent à quel point il est important que les pouvoirs publics et les établissements de formation continue poursuivent leur travail de sensibilisation et de formation en faveur d'un usage raisonné des somnifères, et continuent à promouvoir les alternatives non médicamenteuses. Le guide de pratique clinique d'*EBPracticeNet* « Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne »<sup>2</sup> et le matériel disponible sur le site Web du SPF Santé publique, tel que le manuel d'aide et la formation en ligne, peuvent être utilisés à cette fin.

### Sources

1 Cinquième enquête de santé COVID-19. Bruxelles, Belgique ; Numéro de dépôt : D/2020/14.440/96 Disponible en ligne : <https://doi.org/10.25608/jmgf-2028>.

2 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. EBPracticeNet Groupe de travail Développement de recommandations de première ligne 2018. Via <https://www.ebp-guidelines.be/home>.

Bon à savoir

## COVID-19 : autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour un quatrième vaccin : Janssen COVID-19 Vaccine®

Après un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Commission européenne a accordé le 11 mars 2021 une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (*conditional marketing authorisation*) à un **quatrième vaccin COVID-19 : Janssen COVID-19 Vaccine®** (Janssen Biotech), voir le site Web de l'EMA (communiqué du 11/03/21). Pour obtenir le *Product Information* (RCP et notice pour le public en anglais) de Janssen COVID-19 Vaccine®, cliquez ici<sup>1</sup>. Une « AMM conditionnelle » permet d'autoriser plus rapidement sur le marché des médicaments prometteurs destinés au traitement de pathologies graves et présentant un rapport risque-bénéfice acceptable, même si les preuves sont plus limitées qu'avec une procédure d'autorisation classique, et avec des exigences strictes en matière de suivi post-commercialisation (pour plus d'informations, voir le site web de l'EMA et les Folia de septembre 2018).

- Janssen COVID-19 Vaccine® (également appelé « vaccin de Johnson & Johnson » ou « Janssen Ad26.COVS.S Vaccine ») rejoint les trois autres vaccins COVID-19 ayant obtenu une AMM conditionnelle, qui sont déjà utilisés en Belgique pour la vaccination contre la COVID-19 : les vaccins à ARNm Comirnaty® et COVID-19 Vaccine Moderna®, et le vaccin à vecteur viral COVID-19 Vaccine AstraZeneca® [voir chapitre 12.1.1.15. du Répertoire].
- Tout comme le vaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, Janssen COVID-19 Vaccine® est un **vaccin à vecteur viral**. Ces deux vaccins contiennent un **adénovirus non répliquatif** (dans le cas du vaccin Janssen COVID-19 Vaccine®, un adénovirus humain de sérotype 26) dont le génome est modifié par l'insertion d'un gène codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2.
- Le **schéma de vaccination** consiste en **1 dose** de vaccin, par voie intramusculaire.
- Janssen COVID-19 Vaccine® peut être utilisé **à partir de l'âge de 18 ans**.
- **Efficacité** : les **résultats intermédiaires d'une étude de phase III encore en cours (ENSEMBLE, non publiée, situation au 12/03/21)** révèlent un degré de protection d'environ 67% contre les formes « modérément graves à graves/critiques » de COVID-19 (mesuré à partir de 14 jours après la vaccination et suivi post-vaccination de 2 mois). Le degré de protection contre une hospitalisation était supérieur à 80% (voir « Plus de détails »). La durée de protection n'est pas connue.
- **Innocuité** : comme avec les autres vaccins COVID-19, des réactions locales (douleur, érythème, gonflement) et systémiques (céphalées, fatigue, fièvre) se produisent fréquemment dans les jours qui suivent la vaccination, mais disparaissent rapidement (voir « Plus de détails »).
- **Précautions particulières** :
  - Chez les personnes **immunodéficientes**, la réponse immunitaire peut être réduite.
  - Comme avec les autres vaccins COVID-19, l'expérience avec le vaccin Janssen COVID-19 Vaccine® est encore trop limitée à ce jour pour pouvoir en évaluer l'efficacité et l'innocuité **pendant la grossesse ou l'allaitement**. Il n'existe actuellement aucun indice d'un effet néfaste avec ce vaccin, ni avec les trois autres vaccins COVID-19, chez la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson, et aucun risque important n'est à prévoir sur des bases pharmacologiques ou biologiques. Par principe de prudence, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) [Avis n°9622, 2021, version 18/02/21] ne recommande pas la vaccination systématique contre la COVID-19 des **femmes enceintes**, mais la vaccination peut s'envisager sur un plan individuel en fonction du rapport bénéfice/risque (facteurs de risque sous-jacents de développer une forme grave de COVID-19, haut risque d'infection). Les **femmes allaitantes** peuvent être vaccinées.
- **Contre-indications**: personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave à l'un des composants des vaccins (attention surtout au polysorbate 80).
- Janssen COVID-19 Vaccine® peut être conservé pendant 3 mois entre +2° et +8°C.
- Un schéma de vaccination à 2 doses est en cours d'étude (ENSEMBLE 2), les résultats intermédiaires ne sont pas encore connus (situation au 12/03/21).

**Plus de détails sur le profil d'efficacité et d'innocuité, sur la base des résultats intermédiaires de l'étude de phase III**

Janssen COVID-19 Vaccine® fait actuellement l'objet d'une **étude de phase III (randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo : étude ENSEMBLE)**, dont les résultats n'ont pas encore été publiés (situation au 12/03/21). Sur la base des **résultats intermédiaires** de cette étude (données concernant environ 40 000 participants, avec un suivi médian de 2 mois post-vaccination), une AMM conditionnelle a été accordée. Pour les informations plus détaillées reprises ci-dessous, nous nous sommes appuyés sur ces résultats intermédiaires, en utilisant la FDA comme source d'information (« *FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19*»; 26/02/21, site web de la FDA)<sup>2</sup>.

- **Personnes incluses** : personnes de 18 à 100 ans (âge médian 52 ans ; 34% âgés de plus de 60 ans ; 20% de plus de 65 ans ; 4% de plus de 75 ans) ; 40% des participants présentaient une ou plusieurs comorbidités. Pratiquement aucun patient immunodéficient n'a été inclus.

- **Efficacité:**

- Le **critère d'évaluation primaire** était la protection contre les formes symptomatiques « modérément graves » à « graves/critiques » de COVID-19 confirmée par PCR. Ce critère a été évalué chez des personnes ne présentant aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2 avant la vaccination, et mesuré au moins 14 jours après la vaccination ou au moins 28 jours après la vaccination (analyse par protocole).



Le critère d'évaluation primaire ne comprenait donc pas les formes « légères » de COVID-19. Pour info, il y a eu 1 cas « léger » dans le groupe vacciné et 3 cas « légers » dans le groupe placebo (évalués au moins 14 jours après la vaccination).

- Le **degré de protection « au moins 14 jours après la vaccination »** s'élevait à **66,9%** [IC à 95% de 59,0 à 73,4 ; 116 cas sur 19 514 personnes dans le groupe vacciné, contre 348 cas sur 19 544 personnes dans le groupe placebo].
- Le **degré de protection « au moins 28 jours après la vaccination »** s'élevait à **66,1%** [IC à 95% de 55,0 à 74,8 ; 66 cas sur 19 306 personnes dans le groupe vacciné, contre 193 cas sur 19 178 personnes dans le groupe placebo].
- Le degré de protection contre une **hospitalisation** pour COVID-19 s'élevait à 82% (« au moins 14 jours après la vaccination », 2 cas constatés dans le groupe vacciné, contre 29 dans le groupe placebo), et 100% (« au moins 28 jours après la vaccination », 0 cas dans le groupe vacciné et 6 cas dans le groupe placebo). Il n'y a pas eu de **cas mortels de COVID-19** dans le groupe vacciné, et 7 cas mortels dans le groupe placebo (tous les 7 en Afrique du Sud).
- Le degré de protection s'avérait plus élevé aux États-Unis et au Brésil qu'en Afrique du Sud (critère d'évaluation primaire Afrique du Sud : protection de 52% « au moins 14 jours après la vaccination », où plus de 90% des échantillons de virus analysés appartenaient au variant sud-africain (B.1.351). Le degré de protection spécifiquement contre les formes « graves/critiques » de COVID-19 dépassait partout 70%, mais les intervalles de confiance étaient très larges.
- Les données suggèrent un degré de protection similaire dans différents **sous-groupes** (définis en fonction de l'âge, des comorbidités et de l'origine ethnique), bien que dans certains sous-groupes, le nombre de cas observés était trop limité (p.ex. dans le groupe des plus de 75 ans) pour pouvoir se prononcer de manière fondée sur le degré de protection. En ce qui concerne la population âgée, l'étude de phase I-IIa (NEJM<sup>3</sup>) révèle une bonne réponse immunitaire dans la cohorte des plus de 65 ans (âge moyen 70 ans, entre 65 et 83 ans).
- Les données sont encore trop limitées pour pouvoir se prononcer sur la protection du vaccin contre les formes asymptomatiques.
- **Effets indésirables**
  - Des **réactions locales** (principalement douleur au site d'injection ; également érythème et gonflement) se sont produites fréquemment. Elles étaient plus fréquemment observées chez les personnes âgées de 18-59 ans (59,8%) que chez les personnes de 60 ans et plus (35,4%). Ces réactions étaient généralement légères à modérées, survenaient dans les 2 jours suivant la vaccination et disparaissaient après 2 à 3 jours.
  - Des réactions **systémiques** (principalement céphalées et fatigue ; également douleurs musculaires, nausées et fièvre) se sont produites fréquemment. Elles étaient plus fréquemment observées chez les personnes âgées de 18-59 ans (globalement : 61,5%, fièvre : 12,8%) que chez les personnes de



60 ans et plus (globalement : 45,3%, fièvre : 3,1%). Ces réactions étaient le plus souvent légères à modérées, survenaient dans les 2 jours suivant la vaccination et disparaissaient après 1 à 2 jours.

- Les réactions locales et systémiques précitées étaient « **prononcées** » dans 2,2% des cas dans le groupe vacciné, contre 0,7% dans le groupe placebo.
- Trois **effets indésirables « graves »** ont été considérés par la FDA comme étant liés au vaccin :
  - une « réaction d'hypersensibilité » (2 jours après la vaccination, sous forme d'urticaire et d'angioedème ; cette réaction n'a pas été classée comme une réaction anaphylactique) ;
  - un cas de douleur locale au site d'injection qui avait initialement été évaluée comme un cas de névrite brachiale ;
  - un cas de réactogénicité généralisée (qui s'était manifestée 2 jours après la vaccination, sous forme de malaise, faiblesse, myalgie, essoufflement, fièvre, céphalée, paresthésies des membres supérieurs).

## Notes

- En **Belgique**, toute **suspicion d'effet indésirable lié aux vaccins COVID-19** peut être signalée au moyen d'un formulaire de notification en ligne spécialement prévu à cet effet : voir [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) > Vaccin contre la COVID-19.
- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir **Actualités COVID-19** sur notre site Web.

## Sources spécifiques

1. EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>; Product Information, cliquez ici
2. FDA: "FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19" (document du 26/02/21). Autres sources utiles au sujet du vaccin: Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine (Advisory Committee on Immunisation Practices, US, MMWR, 02/03/21); <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/reactogenicity.html> et <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html> (consultée le 04/03/21); Medical Letter: Treatments considered for COVID-19 Table (08/03/21)
3. Sadoff J, Le Gars M. et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. NEJM, 13/01/21; doi: 10.1056/NEJMoa2034201

Bon à savoir

## COVID-19: l'ivermectine n'a pas d'impact sur l'évolution des formes légères de COVID-19

Le médicament antiparasitaire **ivermectine** continue à susciter de l'intérêt dans le traitement de la COVID-19. Seules des études randomisées de bonne qualité peuvent fournir des informations concluantes sur son efficacité [voir notre communiqué Bon à savoir dans les Folia de janvier 2021].

- Une **étude randomisée, contrôlée par placebo**, a été publiée dans le **JAMA**<sup>1</sup> le **4 mars 2021**.
  - L'étude (Colombie, n=400) portait sur des cas de COVID-19 confirmés par PCR présentant des **symptômes légers** (définis comme les cas ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène). Les patients étaient à domicile ou à l'hôpital, et recevaient de l'ivermectine (cure de 5 jours) dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ont été exclus de l'étude.
  - Dans cette étude, **aucun bénéfice n'a été observé avec l'ivermectine sur le délai de rétablissement des symptômes** (critère d'évaluation primaire) : 10 jours, contre 12 avec le placebo (différence statistiquement non significative). Au jour 21, respectivement 82% (ivermectine) et 79% (placebo) des patients ne présentaient plus de symptômes.
  - Des effets indésirables ont été rapportés avec la même fréquence dans les deux groupes (>75%, surtout céphalées, vertiges, diarrhée).
  - L'étude présentait quelques lacunes méthodologiques, notamment l'ajustement du plan d'étude au cours des premières semaines de l'étude ; ceci est clairement expliqué dans la publication.
- Le **groupe de travail néerlandais sur la politique antibiotique SWAB**<sup>2</sup> (*Stichting Werkgroep Antibioticabeleid*) commente les données disponibles sur l'utilisation de l'ivermectine dans la COVID-19 (même l'étude récemment publiée dans le JAMA étant discutée). Le SWAB signale de nombreuses autres études et méta-analyses sur l'ivermectine dans la COVID-19 qui sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur son profil d'efficacité et d'innocuité. La conclusion du document du SWAB (dernière mise à jour le 09/03/21) est la suivante : « Les données disponibles actuellement ne permettent pas de formuler un avis favorable à l'administration d'ivermectine en dehors du cadre d'un essai clinique, aucune affirmation fiable ne pouvant être faite quant à un éventuel effet positif. »
- La **FDA américaine** a demandé, dans un message adressé au grand public le 5 mars 2021, de ne pas utiliser l'ivermectine dans la prévention ou le traitement de la COVID-19.
- Les **National Institutes of Health (NIH) américains** se sont également penchés sur l'ivermectine dans la COVID-19, concluant dans leur document (dernière mise à jour le 11/02/21) que les données actuelles ne permettent pas de déterminer la place de l'ivermectine dans la COVID-19.
- L'**Agence européenne des médicaments (EMA)**, après avoir analysé les preuves disponibles, met elle aussi en garde contre l'utilisation de l'ivermectine dans la prévention ou le traitement de la COVID-19 en dehors du contexte des études cliniques : voir le communiqué sur le site de l'EMA (22/03/21).

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

### Sources spécifiques

1. López-Medina E, López Po et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. En ligne le 04/03/21. Doi:10.1001/jama.2021.3071
2. <https://swab.nl/nl/covid-19> (terme de recherche: ivermectine), dernière consultation le 18/03/21

Bon à savoir

## **COVID-19: arrêt prématuré du bras colchicine de l'étude RECOVERY chez des patients COVID-19 hospitalisés**

Les investigateurs de l'**étude RECOVERY** ont annoncé le 5 mars 2021 que le **recrutement pour un traitement à la colchicine de patients COVID-19 hospitalisés a été clôturé**. Une analyse intermédiaire ne révélait **aucun bénéfice** de la colchicine sur le critère d'évaluation primaire (« mortalité après 28 jours »), et les investigateurs ne prévoient pas de bénéfice en cas de poursuite du recrutement. L'étude RECOVERY est une étude randomisée à grande échelle menée auprès de patients COVID-19 hospitalisés, dans laquelle divers traitements sont comparés aux « soins habituels ». Les investigateurs font savoir que les résultats définitifs seront publiés dès que possible.

En ce qui concerne le communiqué de presse très médiatisé sur l'**étude ColCORONA**, nous n'avons rien de nouveau à signaler. Il s'agit d'une étude randomisée évaluant l'effet de la colchicine sur l'apparition de complications graves chez des **patients COVID-19 non hospitalisés** (voir notre communiqué Bon à savoir dans les Folia de mars 2021). Cette étude **n'a toujours pas été examinée par des pairs et n'a toujours pas été publiée**. Nous reviendrons sur cette étude dès que les résultats en seront publiés.

Nous rappelons que la colchicine est un médicament à **marge thérapeutique-toxique étroite**. Elle est susceptible de provoquer des effets indésirables graves [voir les Folia de mars 2021 et le chapitre 9.3.1 du Répertoire].

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

Bon à savoir

## COVID-19: pas de place pour l'azithromycine, des données récentes le confirment

En raison de ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, l'azithromycine suscite de l'intérêt dans le cadre de la COVID-19. En mai 2020, le CBIP concluait que, sur la base des données très limitées disponibles à l'époque, l'azithromycine n'avait pas de place dans le traitement de la COVID-19, que ce soit en première ligne ou à l'hôpital (voir notre communiqué Bon à savoir dans les Folia de mai 2020). **Des données récentes viennent le confirmer.**

- Dans une **étude britannique (PRINCIPLE), étude randomisée menée en première ligne**, l'azithromycine n'a été associée à aucun bénéfice par rapport aux « soins habituels » en ce qui concerne le délai de rétablissement ou la nécessité d'hospitaliser (critères d'évaluation primaires) [*The Lancet*, en ligne le 04/03/21].<sup>1</sup> L'étude portait sur des cas avérés ou suspectés (sur la base des symptômes) de COVID-19 présentant des facteurs de risque de développer une forme sévère de COVID-19.
- Même **en contexte hospitalier**, l'azithromycine n'a pas de place [voir Sciensano, *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium* (version 09/03/21)]. Il est fait référence aux **résultats négatifs obtenus avec l'azithromycine dans l'étude RECOVERY**, une étude randomisée à grande échelle chez des patients COVID-19 hospitalisés, dans laquelle divers traitements sont comparés aux « soins habituels » [*The Lancet*, en ligne le 02/02/21].<sup>2</sup> Aucun bénéfice n'avait été observé avec l'azithromycine (par voie orale ou i.v.) par rapport aux « soins habituels » en ce qui concerne la « mortalité après 28 jours » (critère d'évaluation primaire, 22% dans les deux groupes) ou la durée d'hospitalisation (10 jours, contre 11 jours) ou le critère d'évaluation combiné « ventilation invasive ou décès » (critères d'évaluation secondaires).

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

### Sources spécifiques

1. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*, en ligne le 04/03/21. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X)
2. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021; 397: 605-12. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)

Bon à savoir

**COVID-19: antipyrétiques en prophylaxie avant la vaccination ? Aucun bénéfice prouvé**

Des lecteurs nous ont demandé s'il était utile d'administrer à titre prophylactique du paracétamol ou d'autres antipyrétiques avant ou au moment de la vaccination contre la COVID-19, en prévention des symptômes post-vaccinaux.

- L'administration préventive d'antipyrétiques n'a pas de bénéfice prouvé par rapport à l'administration en présence de symptômes. L'effet antipyrétique survient rapidement après la prise du médicament et le bénéfice est seulement symptomatique. Il revient donc au patient d'évaluer s'il en a besoin.
- Dans une étude menée chez des enfants (*The Lancet*, 2009<sup>1</sup>), l'administration prophylactique de paracétamol avait réduit la réponse anticorps vis-à-vis de certains vaccins (vaccin pneumococcique 10-valent, vaccin hexavalent).<sup>1</sup> Sur la base de cette étude, *The Green Book* (UK)<sup>2</sup> conclut que l'administration à titre prophylactique, au moment de la vaccination, d'antipyrétiques tels que le paracétamol et l'ibuprofène, n'est pas recommandée en routine.
- Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains signalent que l'on ne connaît pas encore l'effet que pourrait avoir l'administration d'un antipyrétique au moment de la vaccination sur la réponse anticorps aux vaccins Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna® et Janssen COVID-19 Vaccine®. Les CDC déconseillent donc l'administration prophylactique en routine.<sup>3</sup>
- *The Green Book* (UK) rapporte, concernant le vaccin COVID-19 AstraZeneca®, que l'administration prophylactique de paracétamol n'influence pas la réponse immunitaire au vaccin.<sup>4</sup> Ceci ne signifie pas toutefois que l'on peut s'attendre à un bénéfice quelconque avec l'administration prophylactique.

En cas d'apparition de fièvre ou de céphalées après la vaccination, on peut avoir recours à un antipyrétique. Le paracétamol est alors à privilégier ; l'ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique ne sont pas des préparations de premier choix [voir Répertoire, chapitre 8.1.].

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

**Sources spécifiques**

1. Prymula R, Siegrist C-A et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet* 2009;374:1339-20 (doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61208-3)), avec éditorial p. 1305-6 (doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61802-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61802-X))
2. Public Health England. *The green book. Vaccine safety and adverse events following immunisation: the green book, chapter 8*, dernière mise à jour le 20/05/13.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Website CDC, dernière mise à jour le 05/03/21
4. Public Health England. *The green book. COVID-19: the green book, chapter 14a*, dernière mise à jour le 12/02/21

Bon à savoir

## **COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: le rapport bénéfice/risque reste favorable. De rares événements thromboemboliques, associés à une thrombopénie, nécessitent des analyses complémentaires.**

L'**Agence européenne des médicaments (EMA)** a mené une enquête préliminaire concernant les événements thromboemboliques rapportés suite à la vaccination avec le vaccin AstraZeneca (**COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, désormais appelé Vaxzevria®**) : voir le site Web de l'EMA (communiqué du 18/03/21). L'EMA conclut que le rapport bénéfice/risque du vaccin reste favorable. **Globalement, le nombre d'événements thromboemboliques dans la population vaccinée n'est pas supérieur à celui attendu dans la population générale (c'est-à-dire non vaccinée)**. Toutefois, on ne peut exclure un risque très rare d'**événements thromboemboliques associés à une thrombocytopenie** : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et thrombose veineuse cérébrale (TVC) ; 25 cas ont été rapportés (16/03/21), sur environ 20 millions de doses de vaccin. À ce stade, **aucun lien de causalité n'a été établi** entre ces événements thromboemboliques très rares et la vaccination, mais des **recherches supplémentaires et d'autres évaluations** sont en cours.

Il faut expliquer aux personnes vaccinées qu'elles doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'essoufflement, de douleurs thoraciques ou gastriques, d'œdème et de sensation de froid dans un membre, de vision floue/trouble, d'ecchymoses multiples, de saignements, de maux de tête persistants ou graves, plus de 3 jours après la vaccination. Ces signes peuvent évoquer une thromboembolie, une thrombopénie et/ou une thrombose veineuse cérébrale.

L'**Organisation mondiale de la santé (OMS)**, dans son communiqué du 19 mars, conclut elle aussi que le rapport bénéfice/risque du vaccin AstraZeneca reste nettement favorable.

Le **Conseil Supérieur de la Santé** belge (CSS 9626, 19 mars) soutient les conclusions de l'EMA et souligne le rapport bénéfice/risque favorable du vaccin AstraZeneca. Le CSS recommande, pour toute personne vaccinée, quel que soit le vaccin COVID-19 utilisé, de poursuivre le traitement habituel (y compris le traitement antithrombotique), de ne pas administrer de médicaments antithrombotiques à titre préventif dans le cadre de la vaccination, et de notifier les effets indésirables suspectés (voir plus loin).

**Conclusion du CBIP.** Quatre vaccins contre la COVID-19 sont actuellement disponibles (voir Répertoire, chapitre 12.1.1.15.), qui confèrent tous les 4 une protection (importante) contre les formes symptomatiques (graves) de COVID-19. Vu l'ampleur de la pandémie et l'évolution potentiellement grave de la COVID-19, la vaccination est fortement recommandée et une suspension de cette vaccination est difficile à justifier. Les signaux de CIVD et de TVC nécessitent des analyses plus approfondies, et davantage de données doivent être rassemblées rapidement pour permettre une meilleure évaluation du lien de causalité. Il est important de notifier toute suspicion d'effet indésirable, surtout s'il s'agit d'un effet indésirable grave ou inattendu. En Belgique, un formulaire de notification en ligne peut être utilisé à cet effet : voir [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be).

### **Voici ce que conclut l'EMA.**

- Les avantages du vaccin AstraZeneca l'emportent nettement sur les effets indésirables à ce stade de la pandémie, alors que le virus circule encore largement, et sachant que la COVID-19 peut elle-même provoquer des événements thromboemboliques.
- Les données recueillies sur le vaccin AstraZeneca ne montrent - globalement - aucune augmentation du risque d'événements thromboemboliques. À la date du 16 mars 2021, 469 cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés sur environ 20 millions de doses administrées (dans le cadre d'études cliniques et de surveillance post-commercialisation), un nombre qui n'est certainement pas plus élevé que celui attendu dans la population générale (c'est-à-dire non vaccinée). *[ndlr : Notons qu'il est difficile d'évaluer la causalité à partir de rapports de cas individuels, et qu'un lien de causalité ne peut que rarement être établi avec certitude. En outre, il est impossible de calculer l'incidence des effets indésirables sur la base des notifications spontanées, notamment en raison de la sous-notification].*
- Il n'y a aucune preuve d'un problème lié à des lots spécifiques de vaccin ou à des sites de fabrication

particuliers.

- À ce stade, on ne peut exclure la possibilité d'un lien entre la vaccination par le vaccin AstraZeneca et des formes très rares de caillots sanguins associés à une thrombopénie et éventuellement accompagnés de saignements (coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et thrombose veineuse cérébrale (TVC)).
  - À la date du 16 mars 2021, 7 cas de CIVD et 18 cas de TVC ont été signalés à l'EMA, sur environ 20 millions de doses administrées du vaccin AstraZeneca. Dans 9 cas, l'issue a été fatale. La plupart des cas sont survenus chez des personnes de moins de 55 ans dont une majorité de femmes, dans les 14 jours suivant la vaccination.
  - La CIVD et la TVC sont des événements rares. Surtout dans le contexte de la pandémie actuelle, la COVID-19 étant elle-même susceptible de provoquer des événements thromboemboliques, l'incidence de base (l'incidence chez les personnes non vaccinées) est difficile à estimer. Concernant la CIVD et la TVC, on constate, sur la base des données pré-COVID-19, un nombre de cas rapportés plus élevé que prévu chez les personnes de moins de 50 ans. Dans cette tranche d'âge, on aurait pu s'attendre à moins d'un cas de CIVD dans les 14 jours suivant la vaccination, alors que 5 cas ont été rapportés ; concernant la TVC, on aurait pu s'attendre à 1,35 cas, alors que 12 cas ont été rapportés. Chez les personnes de plus de 50 ans, le nombre de cas rapportés n'est pas plus élevé que prévu.
- L'EMA mènera des études supplémentaires (études en laboratoire et cliniques) pour étudier ce signal de CIVD et de TVC lié au vaccin AstraZeneca, en y incluant les autres vaccins COVID-19. Il n'y a actuellement aucun signal d'événements thromboemboliques avec les autres vaccins.
- Il reste important que les professionnels de santé et les patients signalent toute suspicion d'effet indésirable, en particulier s'il s'agit d'un effet indésirable grave, inattendu (c'est-à-dire déviant des informations contenues dans le RCP) ou survenant dans des groupes vulnérables. L'EMA demande explicitement aux professionnels de santé de notifier tout événement thromboembolique observé chez une personne vaccinée.

**Note:** pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir les [Actualités COVID-19](#) sur notre site Web.

## Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse □

La prise de certains médicaments peut provoquer des mouvements anormaux et/ou des dystonies.

Les **médicaments les plus souvent mis en cause sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques**, notamment les antipsychotiques et les antiémétiques. Les personnes âgées y sont particulièrement sensibles.

Les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse peuvent être classés en fonction du délai d'apparition après la prise du médicament.

1. Mouvements anormaux *aigus*, qui surviennent dans les minutes ou les jours qui suivent la prise du médicament.
2. Mouvements anormaux *subaigus*, qui surviennent après quelques jours ou quelques semaines.
3. Mouvements anormaux *tardifs*, qui se développent après des mois ou des années d'utilisation, parfois même après l'arrêt du médicament.

Cet article est essentiellement basé sur l'article « *Drug-induced movement disorders* » paru dans l'*Australian Prescriber*<sup>1</sup>.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre FoliaQuiz « Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse ». Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

### 1. Mouvements anormaux aigus

Les mouvements anormaux aigus et certaines dystonies se produisent dans les minutes ou les jours qui suivent la prise du médicament.

#### Akathisie

L'akathisie se caractérise par une agitation motrice, *le patient ayant du mal à rester assis et ressentant constamment le besoin de bouger*<sup>4</sup>. L'akathisie est généralement un mouvement anormal aigu mais peut également se manifester sous forme subaiguë ou tardive. L'akathisie est souvent méconnue. Elle est associée à l'utilisation des médicaments suivants :

- antagonistes des récepteurs dopaminergiques (p.ex. antipsychotiques, antiémétiques)
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- certains antiépileptiques.

L'akathisie est réversible et s'améliore généralement après l'arrêt du médicament incriminé. Certains médicaments sont parfois utilisés pour traiter l'akathisie, mais avec des degrés d'efficacité variables et peu de preuves scientifiques à l'appui. Sont utilisés dans ce contexte : des anticholinergiques, des bêta-bloquants, des benzodiazépines, l'amantadine (qui n'est plus disponible en Belgique), la mirtazapine et la clonidine.

#### Tremblement

Le tremblement est un *mouvement oscillatoire continu et généralement symétrique d'une ou plusieurs parties du corps, causé par une contraction involontaire des muscles*. Le tremblement peut survenir de manière aiguë après la prise du médicament ou après une augmentation de dose. Dans ce cas, le tremblement est souvent plus rapide que celui dans, par exemple, la maladie de Parkinson. Une exception est le tremblement dû à la prise d'acide valproïque/valproate, qui peut également se produire lors d'un traitement chronique, et constitue donc en fait un mouvement anormal subaigu ou tardif.



Toute cause non médicamenteuse, telle que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et l'hyperthyroïdie, doit d'abord être exclue.

Les tremblements peuvent être un effet indésirable des médicaments suivants :

- ISRS et antidépresseurs tricycliques,
- lithium,
- certains antiépileptiques (surtout valproate),
- bronchodilatateurs,
- amiodarone,
- immunosuppresseurs.

Voir également l'article « Tremblements d'origine médicamenteuse » dans les Folia de janvier 2018.

Pour traiter le tremblement, il faut diminuer la dose du médicament incriminé ou passer à un autre médicament. S'il est nécessaire de poursuivre le médicament en cause, les risques et les bénéfices doivent être discutés avec le patient. Si le traitement est poursuivi, un effet bénéfique peut être obtenu avec les médicaments utilisés dans le tremblement essentiel (le propranolol p.ex.).

### **Myoclonies, spasticité, tremblements au cours du syndrome sérotoninergique**

Voir aussi les Folia de mai 2016, le Répertoire Intro.6.2.4. et le module e-learning « Bon usage des médicaments chez la personne âgée » dans notre Auditorium.

Le syndrome sérotoninergique résulte d'un *excès d'activité de la sérotonine* dans le système nerveux. Il est potentiellement grave, mais des formes plus légères existent également. Les manifestations peuvent être très diverses. Les symptômes typiques sont des troubles psychiques (agitation, confusion, hypomanie), des dysfonctionnements du système autonome (tension artérielle basse ou élevée, rythme cardiaque rapide, frissons, fièvre, transpiration, mydriase), des troubles du mouvement (hyperréflexie, myoclonies, tremblements, spasticité, ataxie, akathisie) et des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée).

Certains symptômes (l'altération de l'état mental, l'instabilité du système autonome et la spasticité ou la rigidité) sont proches de ceux du syndrome malin des antipsychotiques : mais le syndrome sérotoninergique survient brusquement, en quelques heures plutôt qu'en quelques jours, et les signes d'hyperexcitabilité du système nerveux central sont plus prononcés.

Le syndrome sérotoninergique est généralement causé par l'association de plusieurs médicaments sérotoninergiques (inhibiteurs de la MAO, ISRS, ATC, trazodone, millepertuis), de sels de lithium, de médicaments antiparkinsoniens (sélégiline, rasagiline), d'analgésiques morphiniques (tramadol, péthidine, hydromorphone) et de dextrométhorphan.

Le syndrome sérotoninergique peut également se produire au début d'un traitement par un médicament sérotoninergique suivant de trop près l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique<sup>2</sup>. Il est important de respecter l'intervalle libre recommandé entre deux traitements. En particulier pour les médicaments à longue demi-vie (la fluoxétine p.ex.), la période de wash-out doit être suffisamment longue. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique peut également être causé par le surdosage d'un seul médicament sérotoninergique.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, le médicament responsable doit être arrêté immédiatement. En général, les symptômes disparaissent dans les 24 à 48 heures. En cas de symptômes graves, une hospitalisation et des soins intensifs de soutien s'imposent.

### **Syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie**

Le syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie, encore connu sous les termes de crise akinétique ou pseudo-syndrome malin des neuroleptiques, est une *complication rare mais potentiellement mortelle de la maladie de Parkinson* : aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, hyperpyrexie, instabilité du

système autonome et élévation des CPK. Ce syndrome se produit généralement suite à une réduction brutale ou à l'interruption des médicaments antiparkinsoniens. Il peut également être déclenché par une infection ou un trouble métabolique.



Les symptômes du syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie se recoupent avec ceux du syndrome malin des antipsychotiques (voir plus bas). Le traitement consiste à reprendre les médicaments antiparkinsoniens, souvent par une sonde naso-duodénale (Duodopa®) en raison de la présence possible de dysphagie en cas de crise grave. L'apomorphine en injections intermittentes ou en perfusion continue peut être nécessaire dans les cas modérés à graves.

## Dystonie aiguë

La dystonie se caractérise par une *contraction involontaire et soutenue d'un muscle ou d'un groupe musculaire, qui peut provoquer des torsions ou des positions anormales et douloureuses d'une ou de plusieurs parties du corps.*

La dystonie aiguë survient généralement chez des patients jeunes, peu après la prise d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, par exemple un antiémétique (comme le métoclopramide) ou un antipsychotique.

La dystonie laryngée aiguë entraîne des difficultés respiratoires qui peuvent mettre la vie en danger et nécessitent des soins médicaux d'urgence.

Il est important d'éviter le médicament en cause à l'avenir car il est susceptible de provoquer une nouvelle réaction dystonique.



Les manifestations dystoniques aiguës suivantes peuvent apparaître<sup>3</sup>.

- **Crise bucco-linguale** : trismus, risus sardonicus, dysarthrie, dysphagie, grimaces, protrusion de la langue.
- **Crise oculoogyre** : spasme des muscles oculomoteurs, fixant les yeux dans une position fixe, en général vers le haut.
- **Torticolis** : position asymétrique anormale de la tête ou du cou.
- **Tortipelvic crisis**: contraction anormale des muscles abdominaux, de la hanche et du bassin.
- **Opisthotonos** : posture fléchie caractéristique, avec courbure du cou.
- **Dystonie laryngée** : dysphonie, stridor.
- **Pseudo-macroglossie** : le patient décrit une sensation de gonflement et de protrusion de la langue.

Pour traiter la dystonie aiguë, le médicament en cause est arrêté et un anticholinergique est administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. En Belgique, aucun anticholinergique injectable à action centrale n'est disponible actuellement (2020), d'où la nécessité d'orienter vers les urgences (où des anticholinergiques injectables importés sont disponibles). Le médicament injecté est complété par un anticholinergique oral sur une courte période.

## Raideur et hypertonie au cours du syndrome malin des antipsychotiques

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.).

Quelques critères de diagnostic :

- prise d'un antagoniste dopaminergique ou arrêt d'un agoniste dopaminergique dans les dernières 72 heures
- hyperthermie (>38° à au moins deux moments différents)
- rigidité, hypertonie

- altération de l'état mental
- élévation des CPK
- instabilité du système autonome
- absence de critères évoquant une autre cause possible.

En cas de suspicion d'un syndrome malin des antipsychotiques, une hospitalisation d'urgence s'impose.



Outre une élévation des CPK, on constate généralement aussi une leucocytose, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, des tests hépatiques et de coagulation perturbés. D'autres diagnostics, dont le syndrome sérotoninergique, doivent être exclus. Le syndrome sérotoninergique se manifeste de manière plus aiguë que le syndrome malin des antipsychotiques. La rigidité est plus prononcée dans le syndrome malin des antipsychotiques, tandis que les myoclonies, l'hyperréflexie avec clonus et la mydriase sont plus fréquentes dans le syndrome sérotoninergique.

Le traitement consiste à arrêter immédiatement le médicament en cause et à administrer des soins de soutien (éventuellement en soins intensifs), ainsi qu'un médicament dopaminergique ou de l'apomorphine par voie sous-cutanée. Des benzodiazépines sont également administrées pour limiter la rhabdomyolyse et améliorer la rigidité.

La plupart des épisodes disparaissent en 2 semaines. On rapporte un taux de mortalité de 10 à 20 %<sup>5</sup>.

## 2. Mouvements anormaux subaigus

Les mouvements anormaux subaigus surviennent quelques jours ou quelques semaines après la prise du médicament.

### Akathisie et tremblements suite à la prise d'acide valproïque/valproate

Il s'agit généralement de mouvements anormaux aigus (voir plus haut), mais qui peuvent également se manifester sous forme subaiguë.

### Tremblements, raideur et bradykinésie au cours du syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien induit par des médicaments se caractérise typiquement par une *bradykinésie* (*mouvements lents*), une *rigidité* et une *instabilité posturale*. L'arrêt du traitement entraîne généralement un rétablissement complet.

Plusieurs médicaments peuvent déclencher un syndrome parkinsonien :

- les antagonistes des récepteurs dopaminergiques (antipsychotiques p.ex.),
- la flunarizine, la cinnarizine,
- les antiépileptiques (p.ex. phénytoïne, valproate, lévétiracétam),
- les antidépresseurs (p.ex. ISRS, IMAO),
- le lithium,
- certains cytostatiques et immunosuppresseurs.



Contrairement à la maladie de Parkinson, le syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse se présente sous une forme « akinéto-rigide » symétrique, qui se développe au cours des jours, des semaines ou des mois qui suivent la prise du médicament. Les antiparkinsoniens classiques, tels que la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques, ont peu d'effet. Certaines substances toxiques peuvent également induire un syndrome parkinsonien, notamment le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), les organophosphates (pesticides), le manganèse, le méthanol, le cyanure, le monoxyde de carbone et le disulfure de carbone. Contrairement aux médicaments, les substances toxiques entraînent souvent une atteinte irréversible des ganglions de la base.

## Dyskinésies induites par la lévodopa

La lévodopa est une *cause fréquente de dyskinésies (mouvements involontaires) chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson*. Parmi les facteurs de risque de développer une dyskinésie, on compte l'apparition précoce de la maladie de Parkinson, de fortes doses de lévodopa, un faible poids corporel et des symptômes prononcés sur l'échelle UPDRS (échelle d'évaluation internationale des symptômes de la maladie de Parkinson).



En fonction de la gravité de la dyskinésie, la dose de lévodopa peut être réduite, en maintenant une dose efficace. Il convient de noter qu'une dyskinésie légère ne perturbe généralement pas la personne et n'interfère pas avec son fonctionnement ; une modification de la dose de lévodopa n'est donc pas toujours nécessaire. L'amantadine peut également être utilisée (n'est plus disponible en Belgique).

### 3. Mouvements anormaux tardifs

Les mouvements anormaux tardifs apparaissent après des mois ou des années d'utilisation. Parmi les mouvements anormaux tardifs, on compte les **dyskinésies tardives** (typiquement oro-bucco-linguales), les **stéréotypies**, les **dystonies** (focales, segmentaires ou généralisées), les **myoclonies**, les **tremblements** et les **tics**. Un syndrome parkinsonien tardif est également possible. Une **dyskinésie de sevrage** peut se produire à l'arrêt soudain d'un traitement antipsychotique au long cours. Dans ce cas, la dyskinésie disparaît lorsque le médicament est repris. La dose peut ensuite être réduite progressivement. Les mouvements anormaux tardifs d'origine médicamenteuse apparaissent soit pendant le traitement, soit quelques semaines après l'arrêt du traitement. Dans la plupart des cas, ils ne se produisent qu'après au moins 3 mois d'exposition au médicament en cause, mais chez les personnes de plus de 60 ans, ils peuvent déjà apparaître après 1 mois.

Les médicaments les plus couramment impliqués :

- antipsychotiques classiques ou atypiques
- antiémétiques (métoclopramide)
- la cinnarizine et la flunarizine.

Les **tremblements liés à la prise de valproate** sont généralement aigus (voir plus haut), mais ils peuvent également survenir tardivement.



Le traitement des mouvements anormaux tardifs consiste généralement à arrêter le médicament en cause. Le clonazépam s'est révélé efficace, en particulier dans le traitement des myoclonies. Dans le passé, des anticholinergiques étaient proposés pour prévenir les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse ou pour en réduire la gravité, mais il n'existe aucune preuve scientifique étayant cette utilisation. Il est parfois nécessaire de reprendre le médicament incriminé ou de passer à un antipsychotique atypique.

## Sources

- 1 Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. Australian Prescriber 2019;42:56-61. Source: [www.nps.org.au/australian-prescriber](http://www.nps.org.au/australian-prescriber)
- 2 Lewis K, O'Day C Dystonic reactions. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466/> (consultée le 14/09/2020)
- 3 Patel J, Marwaha R. Akathisia. [Updated 2020 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519543/> (consultée le 14/09/2020)
- 4 Wijdicks EFM Neuroleptic malignant syndrom. UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrom> (consultée le 12/08/2020)

## Nouveau Folia Quiz sur la polyarthrite rhumatoïde

Vous souhaitez tirer un meilleur parti des Folia ? Alors faites le quiz et testez vos connaissances à l'aide de 10 questions !

Le nouveau Folia Quiz est basé sur l'article « Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien », dans les Folia d'octobre 2020.

Quel est l'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ? Quel est le rôle des différents médicaments ? Quels sont les effets indésirables qui peuvent se produire ? Comment assurer le suivi du patient ? Autant de connaissances utiles, aussi bien pour le médecin généraliste que pour le pharmacien !

Ce nouveau Folia Quiz est construit autour d'une étude de cas réel, ce qui vous permettra de faire le lien avec votre propre pratique.

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit-e, vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne.

## Informations récentes mars 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveauté en première ligne

- vaccin COVID-19 : Janssen COVID-19 Vaccine®

### Nouveautés en médecine spécialisée

- fluocinolone
- ranolazine

### Nouveauté en oncologie

- axicabtagène ciloleucel

### Retour sur le marché

- méclozine

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- bazédoxifène
- céliprolol
- miconazole capsules molles vaginales

### Autres modifications

- warfarine
- Programmes médicaux d'urgence (MNP)

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

Les infos récentes de ce mois de mars 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 10 mars 2021. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois d'avril.

### Nouveautés en première ligne

#### Vaccin COVID-19: Janssen COVID-19 Vaccine®▼

Le **Janssen COVID-19 Vaccine®** (▼, chapitre 12.1.1.15) est le quatrième vaccin contre la COVID-19 ayant reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle [pour plus d'informations sur les autorisations conditionnelles, voir Folia de septembre 2018].

- Le Janssen COVID-19 Vaccine® (également appelé "vaccin de Johnson & Johnson" ou "Janssen Ad26.COV2.S Vaccine") est un vaccin à vecteur viral. Il contient un adénovirus non-répliquatif (adénovirus humain de sérotype 26) dont le génome a été modifié par l'insertion d'un gène codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2.

- **Indication (synthèse de RCP):** prévention de la COVID-19 provoquée par le SARS-CoV-2, à partir de l'âge de 18 ans.

- Pour plus de données concernant l'efficacité, l'innocuité, les contre-indications et les précautions d'emploi, nous renvoyons au **Bon à Savoir publié le 12/3/21**.

- Les vaccins COVID-19 ne sont pas disponibles en pharmacie mais distribués via un circuit parallèle.

- **Dosage et administration.** Le schéma de vaccination consiste en 1 dose intramusculaire du vaccin. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue.

- Le Janssen COVID-19 Vaccine® peut être conservé pendant 3 mois à des températures comprises entre +2° et +8°C.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### fluocinolone (Iluvien® ▼)

La **fluocinolone (Iluvien®)**, chapitre 16.10.1, en implant intravitréen, a pour indication le traitement

de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique et la prévention de la rechute de certaines formes d'uvéïte du segment postérieur de l'œil (synthèse du RCP). Son usage est hospitalier.



#### Innocuité

- Les effets indésirables survenant (très) fréquemment après l'intervention sont : cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, décollement de la rétine, hémorragies, baisse de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré, douleur et irritations oculaires. Chez les patients atteints d'uvéïte, aussi troubles du champ visuel, fibrose maculaire, hypotonie oculaire, vision trouble, cellules dans la chambre antérieure, opacités du vitré, sensation de corps étranger dans les yeux, sécheresse oculaire, photopsie. Une migration ou expulsion de l'implant et une endophtalmie sont rares.
- Du matériel *Risk Minimization Activities (RMA)* (▼) est à disposition des professionnels de la santé<sup>5</sup>

**Coût:** un implant coûte 6943€, non remboursé au 1er mars 2021.

## ranolazine (Ranexa® )

La ranolazine (Ranexa®, chapitre 1.2.4) a pour indication, en association, le traitement symptomatique de l'angor stable en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux anti-angoreux de première intention (synthèse du RCP). Elle est déjà présente depuis de nombreuses années dans d'autres pays.<sup>1,2</sup>

**Commentaire du CBIP** Le CBIP estime que la balance bénéfice-risque de la ranolazine est défavorable. L'efficacité sur la fréquence des crises d'angor est modeste et le profil d'innocuité peu sûr, avec en particulier un risque d'allongement de l'intervalle QT et d'interactions médicamenteuses. Une titration est nécessaire en début de traitement.

### Efficacité

- En addition d'un traitement anti-angoreux standard ( $\beta$ -bloquant, antagoniste calcique, dérivé nitré), la ranolazine a montré une légère efficacité sur la fréquence des crises d'angor chez des patients présentant un angor stable: 0,5 crise en moins par semaine.
- Les résultats sur la mortalité, les événements cardiovasculaires et la qualité de vie ne sont pas significatifs.<sup>3</sup>



Une revue systématique Cochrane de 2017 a rassemblé les preuves disponibles pour la ranolazine, en add-on therapy ou en monothérapie, versus placebo, chez des patients présentant un angor stable (n = 9975, âge moyen 63 ans).

- En addition d'un traitement anti-angoreux standard (N = 3, n = 2004, durée jusqu'à 3 mois), la ranolazine diminue légèrement la fréquence des épisodes d'angor (3,5 épisodes par semaine, par rapport à en moyenne 4 épisodes avec le placebo). Les résultats sur les autres critères d'évaluation ne sont pas statistiquement significatifs (mortalité, qualité de vie, infarctus).
- En monothérapie versus placebo, la ranolazine n'a pas montré d'efficacité sur la fréquence de l'angor, la mortalité toutes causes ou cardiovasculaire, la qualité de vie ou les infarctus.
- Les effets indésirables ont été plus fréquents (RR 1,50 ; IC 1,12 à 2, durée de suivi de 2 semaines à 2 ans).<sup>3</sup>

### Innocuité

- Contre-indications
  - Insuffisance rénale sévère
  - Insuffisance hépatique modérée
- Effets indésirables
  - Les effets indésirables de la ranolazine sont dose-dépendants. Les plus fréquents (1-10%) sont :

vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, asthénie.

- La ranolazine prolonge légèrement l'intervalle QT de façon dose-dépendante [voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes].
- Interactions:
  - Risque d'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant aussi ce risque [voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes].
  - La ranolazine est un substrat et inhibiteur des CYP3A4, CYP2D6 et de la P-gp [voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.].
  - L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou d'antiarythmiques de Classe Ia ou III (disopyramide, sotalol) autres que l'amiodarone est contre-indiquée.
- Précautions particulières
  - La prudence est conseillée lors de la titration de dose en cas d'insuffisance rénale légère à modérée et en cas d'insuffisance hépatique légère.<sup>4</sup>

**Posologie:** débiter avec 375 mg 2x p.j., à augmenter progressivement jusqu'à maximum 750 mg 2x p.j.

**Coût:** 68,31€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> mars 2021.

## Nouveautés en oncologie

### axicabtagène ciloleucel (Yescarta® ▼ ▼)

L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta® ▼ ▼, chapitre 13.3.2., médicament orphelin) est une immunothérapie cellulaire dite CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cells*), à base de lymphocytes T du patient génétiquement modifiés. Il a pour indication le traitement de certains lymphomes réfractaires ou en rechute, après plusieurs lignes de traitement systémique (synthèse du RCP). Ce traitement requiert une procédure complexe et lourde pour le patient, et ne peut être administré que dans un centre qualifié. Il nécessite une surveillance rapprochée par ce centre durant au moins 4 semaines après son administration.



#### Innocuité

- Les effets indésirables sont similaires à ceux des thérapies dites CAR-T (chapitre 13.3.2.).
- Une attention particulière doit être portée aux effets indésirables très fréquents (jusqu'à 90% des patients), très fréquemment graves (56% des patients) et pouvant être fatals: syndrome de relargage des cytokines, encéphalopathies et infections.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.<sup>6</sup>

**Coût:** 21 200€ pour 40 à 200 x 10<sup>6</sup> cellules, remboursé en au 1<sup>er</sup> mars 2021.

## Retour sur le marché

### méclozine (Agyrax®)

La méclozine (Agyrax®, chapitre 12.4.1.2), un antihistaminique H<sub>1</sub> sédatif, est de retour sur le marché. Elle fait partie des options thérapeutiques pour le traitement symptomatique du mal des transports. Elle peut aussi être utilisée dans les nausées et vomissements de la grossesse (utilisation *off-label*).

## Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

### bazédoxifène (Conbriza®)



Le **bazédoxifène (Conbriza®)**, chapitre 9.5.3), utilisé dans l'ostéoporose post-ménopausique, est retiré du marché. Si on souhaite utiliser un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), le raloxifène est une alternative. Pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, voir chapitre 9.5.

### céliprolol (Selectol®)

Le **céliprolol (Selectol®)**, chapitre 1.5), utilise pour le traitement de l'hypertension et de l'angor, est retiré du marché. D'autres  $\beta$ -bloquants sont disponibles [voir chapitre 1.5]

### miconazole capsules molles vaginales (Gyno-Daktarin® caps. molles vag.)

Le **miconazole** sous forme de **capsules molles vaginales (ovules) (Gyno-Daktarin® caps. molles vag.,** chapitre 6.1.1), utilisé pour le traitement ou la prévention de la candidose vulvo-vaginale, est retiré du marché. La crème vaginale reste disponible. D'autres dérivés azoliques sont disponibles sous cette forme [voir chapitre 6.1.1]. Pour le traitement et la prévention de la candidose vulvo-vaginale, voir les recommandations de la BAPCOC.



## Autres modifications

### warfarine (Marevan® )

Depuis le 1<sup>er</sup> mars 2021, le **Marevan®** (nouveau conditionnement de 60 comprimés) est de nouveau remboursé. Le prix public est de 7,57€ par boîte, remboursé en catégorie b, ce qui représente une diminution de prix par comprimé par rapport à l'ancien conditionnement de 25 comprimés.

## Programmes médicaux d'urgence

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

- La dapagliflozine (Forxiga® , chapitre 5.1.8.) et le vénétoclax (Venclyxto® , chapitre 13.4.) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre d'un 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 : Forxiga®, Venclyxto®.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 4 mars 2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 4 mars 2021
- Martindale, consulté la dernière fois le 4 mars 2021

## Sources spécifiques

- 1 Ranolazine-Angor stable, La Revue Prescrire, maart 2009 ; 29(305) :168-71
- 2 Ranolazine, Scottish Medicines Consortium, novembre 2012. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ranolazine-ranexa-irp-56509/>
- 3 Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD011747. DOI: 10.1002/14651858.CD011747.pub2. Accessed 10 March 2021.
- 4 Ranexa®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 5 Iluvien®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 6 Yescarta®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Péricardites d'origine médicamenteuse

Une péricardite correspond à une inflammation du péricarde, l'enveloppe entourant le cœur, constituée de deux feuillets. Si le muscle cardiaque est aussi touché, on parle de myopéricardite. La péricardite s'accompagne souvent d'un épanchement de liquide entre les deux feuillets ; plus rarement, on observe une tamponnade (un épanchement abondant ou de constitution rapide qui comprime les cavités cardiaques et peut mettre la vie en danger).

Dans 80 à 90 % des cas de péricardite, on ne peut identifier de facteur causal, et l'on admet que la **cause est virale**.

Les **autres causes** de péricardite aiguë sont surtout bactérienne (dont la tuberculose), auto-immune, tumorale, métabolique (insuffisance rénale, hypothyroïdie, ...), radique.

**Certains médicaments** ont aussi été incriminés. La Revue Prescrire<sup>1</sup> a récemment listé les médicaments connus pour exposer à une péricardite. Ce sont essentiellement des antitumoraux et des médicaments qui inhibent ou stimulent le système immunitaire qui ont été impliqués dans des péricardites. Pour la plupart des médicaments, il s'agit d'un effet indésirable (très) rare. Vu qu'il s'agit souvent de rapports de cas, il n'est pas possible d'estimer ou de déterminer l'incidence. Le Tableau ci-dessous reprend les principaux médicaments impliqués.

En cas de péricardite, il est nécessaire d'envisager une cause médicamenteuse et, si possible, de remplacer le médicament suspecté par un autre médicament. Le lien de causalité avec le médicament n'est pas toujours facile à établir, notamment en cas de traitement anti-infectieux, car certaines infections peuvent aussi favoriser une péricardite, comme par exemple la tuberculose.

### Tableau. Principaux médicaments connus pour exposer à une péricardite

- Plusieurs antitumoraux, notamment les inhibiteurs de la protéine kinase et les inhibiteurs du checkpoint immunitaire.



- Inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK : céritinib (4,2 % de péricardite versus 2,3 % dans un groupe témoin), mais aussi alectinib, crizotinib.
  - Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : notamment bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib.
  - Inhibiteurs du checkpoint immunitaire (notamment nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab).
  - Alkylants : busulfan, cyclophosphamide.
  - Antimétabolites : azacitidine, clofarabine, cytarabine (aussi myopéricardites), fluorouracil et son précurseur capécitabine.
  - Anthracyclines : daunorubicine, idarubicine (aussi myopéricardites).
  - Inhibiteurs du protéasome : bortézomib, carfilzomib.
  - Autres : docétaxel (aussi myopéricardites), trastuzumab.
- 
- Immunodépresseurs : interféron-alpha, léflunomide et son métabolite actif tériflunomide, méthotrexate (sur 176 patients ayant une arthrite rhumatoïde, 3 avaient une péricardite), natalizumab, les inhibiteurs du TNF infliximab, certolizumab et étanercept.
  - Anti-infectieux : tétracyclines, telles que minocycline, isoniazide, ribavirine.
  - Antipsychotiques (rarement) : surtout clozapine, encore plus rare avec olanzapine, quétiapine.
  - Dérivés de l'ergot : bromocriptine, cabergoline (fibroses, voir aussi Folia juin 2007).
  - Méasalazine et sulfasalazine.
  - Anticoagulants (rare), avec saignements péricardiques (incidence estimée à 0,02 %).
  - Autres : dantrolène, méthyl dopa, ténecteplase.

### Source spécifique

1 Péricardites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2020;40: 665-9

## **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.