Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2021

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Réactions cutanées graves aux médicaments

Certaines réactions cutanées graves aux médicaments peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire mettre en jeu le pronostic vital. Le présent article aborde les principales réactions cutanées graves d'origine médicamenteuse (*severe cutaneous adverse reactions* ou SCARs). Il est crucial de les reconnaître rapidement et d'arrêter immédiatement le médicament suspect.

Utilisation de médicaments chez le patient cirrhotique

Lorsqu'une atteinte hépatique a évolué vers une cirrhose, la métabolisation des médicaments peut être altérée. Le présent article aborde quelques idées fausses à ce sujet.

BON À SAVOIR

Vaccin COVID-19 d'AstraZeneca et événements thromboemboliques associés à une thrombopénie: nouvel avis de l'EMA + en Belgique, le vaccin ne sera pas administré aux moins de 56 ans pendant 1 mois

Vaccin COVID-19 d'AstraZeneca et événements thrombotiques associés à une thrombopénie: sources d'informations complémentaires

Vaccins COVID-19 : quelles allergies nécessitent des précautions particulières ?

COVID-19: le Conseil Supérieur de la Santé recommande que les femmes enceintes soient vaccinées en priorité

Le vaccin COVID-19 de Janssen : la Belgique a commencé à l'utiliser, l'EMA a évalué le risque d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie

Le vaccin COVID-19 d'AstraZeneca : en Belgique, seulement à partir de 41 ans désormais, mais aucune limite d'âge pour les personnes ayant déjà reçu leur 1e dose

Arrêt de l'édition papier du Répertoire Commenté des Médicaments à partir de 2022

AUDITORIUM

Un nouveau Quiz Médication – Spécial interactions

INFORMATIONS RÉCENTES: avril 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- sémaglutide oral (Rybelsus®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée
- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)
- voretigène néparvovec (Luxturna®▼)

Nouveautés en oncologie
- acalabrutinib (Calquence®▼)
- brigatinib (Alunbrig®,▼)
- cémiplimab (Libtayo®,▼)
- larotrectinib (Vitrakvi®,▼)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- capsicum (Thermo Cream®)
- oestradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprofène (Pranox®)
- vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (Vivotif®)

Autres modifications

- budésonide poudre inhalation (Pulmicort®Turbohaler)
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programme d'usage compassionnel (CUP)

PHARMACOVIGILANCE

Sécheresse oculaire d'origine médicamenteuse

De nombreux médicaments, aussi bien à usage ophtalmique que systémique, peuvent provoquer ou aggraver une sécheresse oculaire. Si l'on ne peut pas agir sur la cause de la sécheresse oculaire, l'application de larmes artificielles (de préférence sans conservateur) peut être utile.

Ce mois-ci dans les Folia

Ce mois-ci, nous discutons des principaux types d'atteintes cutanées sévères que peuvent causer les médicaments. Plusieurs de ces réactions, quoique rares, peuvent être très graves, et la prise du médicament en cause, ou suspecté, doit être rapidement interrompue.

Nous décrivons également les médicaments qui peuvent être à l'origine de sécheresses oculaires, que ce soit par administration locale (collyres) ou systémique.

Nous discutons aussi de l'utilisation de médicaments chez des patients atteints de cirrhose hépatique, et des idées préconçues qui existent à ce sujet.

Comme chaque mois depuis plus d'un an, nous rapportons diverses actualités concernant la COVID-19, dont les problèmes de survenue de thromboses associées à une thrombopénie avec le vaccin AstraZeneca, et les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration des vaccins COVID-19. Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir Actualités COVID-19 sur notre site Web.

Réactions cutanées graves aux médicaments

Les réactions cutanées graves (*Severe Cutaneous Adverse Reactions ou SCAR)* peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire engager le pronostic vital. Dans le présent article, nous abordons les principales réactions cutanées graves aux médicaments (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS et pustulose exanthématique aiguë généralisée), en mentionnant pour chaque réaction cutanée les médicaments les plus fréquemment incriminés. Nous abordons également les mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës causées par les réactions cutanées graves, et pour éviter les effets à long terme : reconnaître rapidement le problème, identifier et arrêter le médicament suspect, et ne plus jamais administrer le médicament suspecté.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre Folia Quiz – Réactions cutanées graves aux médicaments. Cet e-learning est gratuit. L'accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Principales réactions cutanées graves

Dans le présent article, nous nous limitons aux principaux types de réactions cutanées graves aux médicaments (en anglais : *severe cutaneous adverse reactions* ou SCARs)

- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ).
- Nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell).
- Syndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (syn. syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG, syn. *acute generalized exanthematous pustulosis* ou AGEP).

Pour ce qui suit, nous nous appuyons sur un article de synthèse paru dans *The Lancet* (2017)[1]. Cet article du *Lancet* approfondit également le diagnostic, les facteurs génétiques, les mécanismes immunologiques et le traitement, mais cela n'entre pas dans le cadre du présent article. Dans le « *Supplementary appendix* », les différentes réactions cutanées sont illustrées par des photos.

Informations générales

- **Épidémiologie**: Les réactions cutanées graves sont rares, mais en particulier le SSJ, la NET et le DRESS peuvent mettre la vie en danger et entraîner des conséquences graves et chroniques. L'incidence du SSJ et de la NET est estimée à 2 cas par million de personnes par an. L'incidence du DRESS chez les nouveaux utilisateurs d'antiépileptiques p.ex. (tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou la lamotrigine) est estimée entre 1 cas sur 1.000 et 1 cas sur 10.000 par an.
- Les médicaments associés à la plupart des réactions cutanées graves sont en nombre limité. Nous mentionnons dans le présent article, en nous appuyant sur le « *Supplementary appendix* » de l'article du *Lancet*, les « **médicaments à haut risque** » (pour le SSJ et la NET, et pour la PEAG ; sur base de résultats d'études cas-témoins) et les « **médicaments à risque non classifié** » (pour le SSJ et la NET , pour le DRESS et pour la PEAG ; sur base de rapports de cas et de séries de cas dans la littérature, et des avertissements de l'Agence européenne des médicaments EMA et de la *Food and Drug Administration FDA* américaine).

  Nous avons ajouté, lorsqu'ils n'étaient pas déjà mentionnés, les médicaments ayant fait l'objet en Belgique d'une *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) en raison d'un risque de réactions cutanées sévères (période 2011 - mars 2021) ; ils sont repris sous les « médicaments à risque non classifié ».

- Sont considérés comme des **facteurs de risque** d'une réaction cutanée grave : des pathologies sous-

jacentes (notamment l'infection par le VIH, un lupus érythémateux disséminé) et des facteurs génétiques (notamment la présence de certains allèles HLA). Dans les RCP de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, de l'abacavir et de l'allopurinol, il est explicitement recommandé de dépister (dans certains groupes de la population) le portage d'allèles HLA spécifiques avant de commencer un traitement.

- Avec la **carbamazépine** et **l'oxcarbazépine**, la phénytoïne et la lamotrigine, le risque de réaction cutanée grave se révèle plus élevé chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 que chez les non-porteurs. Le portage de cet allèle ne se rencontre que chez les personnes d'origine asiatique. Dans le RCP des spécialités à base de carbamazépine et d'oxcarbazépine, on recommande de dépister autant que possible la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients d'origine chinoise Han et thaïlandaise avant de commencer un traitement (situation au 24/03/21). Les RCP des spécialités à base de phénytoïne et de lamotrigine ne mentionnent pas de dépistage proactif (situation au 24/03/21).
- Avec l'**abacavir**, le risque de réaction cutanée grave se révèle plus élevé chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Dans le RCP des spécialités à base d'abacavir, on recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients, avant de commencer un traitement (situation au 24/03/21).
- Avec l'**allopurinol**, le risque de réaction cutanée grave se révèle plus élevé chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5801. Dans le RCP des spécialités à base d'allopurinol, on recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5801 chez les patients d'origine chinoise Han, coréenne et thaïlandaise, avant de commencer un traitement (situation au 24/03/21).

Syndrome de Steven-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

- **Caractéristiques.**
  - Le SSJ et la NET sont tous deux des variantes de nécrolyse épidermique. Ce qui les distingue, c'est le pourcentage de la surface corporelle affectée par le décollement cutané : < 10% pour le SSJ, > 30 % pour la NET. Lorsque la nécrolyse s'étend sur 10 à 30% de la surface corporelle, on parle d'une forme intermédiaire « SSJ/NET ».
  - Les réactions cutanées comprennent un érythème confluent, des vésicules et un décollement cutané (phénomène de Nikolsky), avec atteinte des muqueuses. Les réactions cutanées sont fréquemment précédées d'une détérioration de l'état général, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de symptômes près des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, et de douleurs cutanées. [Ndlr : ces symptômes généraux peuvent être peu prononcés au début]. Une élévation des marqueurs d'atteinte hépatique ou rénale et une nécrose de l'épithélium pulmonaire et gastro-intestinal peuvent survenir.

- **Causes médicamenteuses :**
  - Dans environ **70 % des cas de SSJ et de NET, un médicament causal est identifié**. Dans 15 % des cas, une cause médicamenteuse est considérée comme peu probable. L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* est également associée au SSJ et à la NET, en particulier chez les enfants.
  - Intervalle entre l'initiation du médicament causal et l'apparition des symptômes : 4 à 28 jours.
  - **Médicaments à haut risque** :
    - allopurinol ;
    - les antiépileptiques carbamazépine, oxcarbazepine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine [**note** : concernant la lamotrigine, nous mentionnions dans les Folia de janvier 2020 un certain nombre de mesures pour éviter le risque de réactions cutanées sévères (telles que l'augmentation progressive de la dose, même après une interruption)] ;
    - AINS du groupe des oxicams (méloxicam, piroxicam, ténoxicam);
    - sulfamidés: co-trimoxazole ; sulfadiazine ; sulfasalazine ;
    - sertraline ;
    - divers : éfavirenz; étravirine; névirapine.
  - **Médicaments à risque non classifié** : ambroxol et bromhexine [voir aussi les Folia de juillet 2015], atazanavir, atézolizumab, bendamustine, bortézomib, bumétanide, capécitabine, doxycycline,

époétines, fébuxostat, galantamine, produits de contraste iodés, ipilimumab, lénalidomide, lévétiracétam, modafinil, moxifloxacine, nivolumab, pantoprazole, paracétamol, pembrolizumab, rituximab [ndlr: des cas ont également été rapportés avec le pérampanel. On soupçonne que le risque accru observé avec le paracétamol pourrait plutôt s'expliquer par le fait que le paracétamol a été pris dès l'apparition des premiers symptômes (douleur, fièvre) du SSJ ou de la NET.].

- **Prise en charge**
  - Le **SSJ et la NET nécessitent une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital** (unité de soins intensifs, unité de grands brûlés). La prise en charge consiste principalement en un traitement symptomatique et une thérapie de soutien, incluant des soins spécialisés des plaies.
- **Pronostic**
  - Le risque de mortalité dans la phase aiguë est d'au moins 10 % pour le SSJ, et d'environ 40 % pour la NET.

    - Globalement, pour les deux pathologies, un taux de mortalité en phase aiguë de 22 % a été calculé en Europe. La mortalité est plus élevée chez les patients atteints d'affections malignes. [Ndlr : l'âge avancé augmente également le risque de décès].
    - Après 1 an, un taux de mortalité global de 34 % a été calculé pour le SSJ et la NET (24 % pour le SSJ et 49 % pour la NET).

  - Les effets à long terme touchent principalement la peau, les yeux, les poumons, la bouche et les dents, ainsi que les organes génitaux. Parmi les conséquences psychiatriques, on compte notamment un SSPT (syndrome de stress post-traumatique). [Ndlr : En cas de lésion oculaire, un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels. Sinon, il existe un risque de synéchies (adhérences entre structures oculaires adjacentes), qui peuvent entraîner une cécité irréversible].

Syndrome DRESS-(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

- **Caractéristiques**
  - Le syndrome DRESS comprend des symptômes cliniques hétérogènes, consistant en des atteintes d'organes (en particulier le foie), s'accompagnant éventuellement de réactions cutanées (exanthème maculo-papuleux, érythrodermie, œdème facial et œdème aux extrémités, purpura, pustules et parfois atteinte muqueuse focale), et des anomalies biologiques (notamment éosinophilie). La phase prodromique (avec fièvre, lymphadénopathie, symptômes de type grippal, sensation de brûlure, démangeaisons) peut survenir jusqu'à 2 semaines avant les réactions cutanées. Le syndrome DRESS peut entraîner la réactivation de certains virus herpès [ndlr : jusqu'à plusieurs mois après].

    Chez plus de 80 % des patients, le **foie** est atteint (surtout cytolyse, parfois cholestase ou les deux, et rarement insuffisance hépatique fulminante. Les **reins** (néphrite interstitielle), les **poumons** (dyspnée, toux, pneumonie à éosinophiles, rarement insuffisance respiratoire) et le **cœur** (myocardite, péricardite) peuvent également être atteints. Dans de rares cas, des troubles neurologiques ou musculaires peuvent survenir.

- **Causes médicamenteuses**
  - L'intervalle entre l'initiation du médicament causal et l'apparition des symptômes est de 2 à 6 semaines.
  - L'article du *Lancet* ne définit pas de « médicaments à haut risque ».
  - **Médicaments à risque non classifié**: abacavir ; allopurinol ; amitriptyline ; certains antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, gabapentine, lamotrigine, zonisamide, ndlr : des cas ont également été rapportés avec le pérampanel) ; certains antibiotiques (amikacine, céfépime, co-trimoxazole, minocycline, streptomycine, vancomycine) ; bendamustine ; bosentan ; dapsone ; fébuxostat ; produits de contraste iodés ; (hydroxy)chloroquine ; ibuprofène ; léflunomide ; modafinil ; névirapine ; olanzapine ; oméprazole ; prasugrel ; régorafénib ; sulfasalazine.
- **Prise en charge**
  - Le syndrome DRESS nécessite une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital. La prise en

charge consiste principalement en un traitement symptomatique et une thérapie de soutien, incluant des soins cutanés adaptés.

- **Pronostic**
  - Le risque de mortalité dans la phase aiguë est de 5 à 10 %, principalement en raison de lésions au cœur ou aux poumons et d'anomalies hématologiques graves.
  - L'incidence des effets à long terme (principalement maladies auto-immunes) est estimée à 11,5 %.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

- **Caractéristiques**
  - Nombreuses petites pustules stériles, principalement non folliculaires, qui se produisent sur un érythème œdémateux sous-jacent étendu, qui peut parfois prendre une forme érythrodermique. Cette éruption pustuleuse touche d'abord les plis cutanés (aisselles, aine), le tronc et les membres supérieurs. Les réactions cutanées surviennent simultanément à une forte fièvre et une leucocytose. Dans de rares cas, une atteinte muqueuse buccale et des atteintes d'organes (en particulier le foie, les reins et les poumons) sont également décrites.
- **Causes médicamenteuses**
  - L'intervalle entre l'initiation du médicament causal et l'apparition des symptômes est de 2 à 11 jours.
  - **Médicaments à haut risque** :
    - antibiotiques : aminopénicillines (amoxicilline), les quinolones, les sulfamidés antibactériens, les macrolides ;
    - (hydroxy)chloroquine ;
    - diltiazem ;
    - terbinafine.
  - **Médicaments à risque non classifié**: allopurinol, ambroxol et bromhexine [voir aussi les Folia de juillet 2015], cétirizine en lévocétirizine, flucloxacilline, galantamine, produits de contraste iodés, hydroxyzine, paracétamol [ndlr : il n'est pas exclu que le risque accru observé avec le paracétamol puisse plutôt s'expliquer par le fait que le paracétamol a été pris dès l'apparition des premiers symptômes (douleur, fièvre) de la PEAG].

Pronostic et prise en charge.

- La PEAG est généralement transitoire et bénigne, mais elle doit être prise en charge par une équipe expérimentée lorsqu'elle s'accompagne d'une lésion étendue ou grave des organes. Aucun effet à long terme n'a été décrit.

Quelles sont les mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës causées par les réactions cutanées graves, et pour éviter les effets à long terme ?

- Reconnaître et identifier rapidement le **type de réaction cutanée grave**.
- Repérer et arrêter immédiatement le **médicament suspect/en cause**. Importants critères d'identification du médicament en cause : le moment auquel le médicament a été initié et le moment auquel apparaissent les premiers symptômes. Attention : un médicament à longue demi-vie ayant été arrêté avant le début des symptômes doit également être suspecté.
- **Ne plus jamais administrer** le médicament suspecté.

Sources spécifiques

1 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (Seminar)*The Lancet* 2017;390:1996-2011 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6) + Supplementary appendix

Utilisation de médicaments chez le patient cirrhotique

L'Introduction du Répertoire Commenté des Médicaments souligne l'importance de l'insuffisance hépatique comme facteur à prendre en compte dans le cadre de l'ajustement posologique (voir Intro 6.1.2.2.). Le foie ayant une grande capacité de réserve à métaboliser les médicaments, un ajustement des doses ne s'impose généralement que lorsque l'atteinte hépatique a évolué vers une cirrhose. En effet, la cirrhose est associée à d'importantes modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

- **Les modifications pharmacocinétiques** concernent principalement) une diminution de la capacité métabolique avec allongement de la demi-vie, et diminution de l'effet de "premier passage" dans le foie (ce qui est important pour les médicaments administrés par voie orale ; pour des prodrogues comme la codeine et le clopidrogel, la diminution de l'effet de premier passage peut résulter dans une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif.. . La diminution de la fonction rénale, qui survient généralement à un stade avancé de la cirrhose, va diminuer l'excrétion des médicaments éliminés par voie rénale.
- **Les modifications pharmacodynamiques** sont notamment une sensibilité modifiée des organes cibles p.ex. par une augmentation du nombre de récepteurs ou de l'affinité pour ces récepteurs. En cas de sensibilité accrue, on peut observer une augmentation de l'effet souhaité ou un risque accru de développer un effet indésirable, pour une même concentration de médicament. Ceci peut entraîner une réponse excessive du patient cirrhotique aux AINS p.ex., ou aux médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, aux opioïdes ou aux substances psychotropes.
- Des perturbations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus complexes sont observées suite à l'hypoalbuminémie au cours de la cirrhose, étant donné que l'hypoalbuminémie entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments fixés à l'albumine.

L'impact de ces modifications peut varier considérablement d'un médicament à l'autre. Elles peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (tels que ceux liés aux AINS, aux médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, aux opioïdes ou aux substances psychotropes, à savoir les substances sédatives). Contrairement à la clairance rénale, il n'existe pas de paramètre qui permet de prédire la clairance hépatique des médicaments. Le degré de sévérité de la cirrhose est souvent exprimé par le score de Child-Pugh, mais ce score ne permet pas une estimation fiable de la diminution de la clairance hépatique des médicaments.

Le **score de Child-Pugh** (ou score de Child-Turcotte-Pugh) a été développé pour évaluer le risque opératoire d'une chirurgie de l'œsophage chez un patient cirrhotique présentant des varices œsophagiennes hémorragiques. Plus tard, le score a connu une application plus large pour exprimer la sévérité de l'atteinte hépatique en cas de cirrhose. Le score est calculé sur base du taux de bilirubine et d'albumine, de l'INR, de la présence d'ascite et d'encéphalopathie. Un score de 5-6 indique une "cirrhose légère" (classe A), 7-9 une "cirrhose modérée" (classe B), 10-15 une "cirrhose sévère" (classe C). La cirrhose hépatique de classe A est subclinique ; à partir de la classe B, la cirrhose devient symptomatique et des taux sanguins anormaux peuvent être mesurés.

Le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*[1] a publié récemment une synthèse concernant le risque d'effets indésirables lié à la prescription médicamenteuse chez le patient cirrhotique. Cet article relève cinq idées fausses sur l'utilisation des médicaments chez le patient atteint de cirrhose.

- **Première idée fausse : "*Prescrivez un AINS, évitez le paracétamol*".**
  - Faux. Les AINS sont à éviter chez les patients atteints de cirrhose en raison du risque de troubles aigus de la fonction rénale et d'hémorragies.
  - Le paracétamol peut être utilisé à la posologie normale. En cas d'abus d'alcool chronique ou de malnutrition chez le patient cirrhotique, la posologie doit être limitée à 2 g de paracétamol par jour au maximum. [Ndlr : bien que les auteurs de l'article du *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* proposent d'administrer le paracétamol à la posologie normale, il convient toutefois d'être prudent

chez le patient cirrhotique et d'utiliser la dose quotidienne maximale de 1 à 2 grammes de paracétamol même en l'absence d'alcoolisme ou de malnutrition.]

- **Deuxième idée fausse : "*Les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse sont plus fréquentes en cas de cirrhose*".**
  - Faux. Pour la plupart des médicaments, il n'est pas prouvé que les patients atteints de cirrhose soient plus sensibles aux lésions hépatiques induites par le médicament. Il est évident que les conséquences peuvent être plus sévères lorsque des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse se produisent chez un patient atteint de cirrhose. Exception : certains antituberculeux sont plus susceptibles de provoquer des lésions hépatiques en cas de cirrhose.
- **Troisième idée fausse : "*Par définition, les médicaments éliminés par voie rénale sont sûrs* ".**
  - Faux. Chez de nombreux patients cirrhotiques, la fonction rénale est également atteinte. En particulier dans la cirrhose avancée, la posologie d'un médicament éliminé majoritairement par voie rénale doit être réduite. Pour plusieurs raisons, les tests classiques (clairance de la créatinine) sous-estiment l'atteinte rénale chez le patient cirrhotique (notamment en raison de la production réduite de créatinine suite à la diminution de la masse musculaire en cas de cirrhose avancée et la production réduite de créatinine dans le foie). [*Ndlr*: lorsque le symbole ou est mentionné auprès d'une spécialité dans le Répertoire commenté des Médicaments, il faut consulter le RCP pour vérifier si une réduction de la dose ou une contre-indication est recommandée en cas d'insuffisance rénale, voir Intro.2.3.].
- **Quatrième idée fausse : "*Le traitement par metformine doit être arrêté*".**
  - Faux. Le risque d'acidose lactique lié à la metformine n'est majoré qu'en présence d'une insuffisance rénale associée à la cirrhose hépatique (sévère). En cas de cirrhose moins sévère, il n'y a pas de raison d'arrêter la metformine.
- **Cinquième idée fausse : "*Les patients atteints de cirrhose n'ont pas besoin d'anticoagulants*".**
  - Faux. En raison d'anomalies de l'hémostase, les patients cirrhotiques ont un équilibre hémostatique fragile. Surtout en cas de cirrhose sévère, il peut non seulement se produire une hémorragie, mais aussi une thrombose. Il est vrai que la régulation de l'anticoagulation chez le patient cirrhotique est plus difficile, quel que soit l'anticoagulant utilisé. Il est recommandé de commencer à faible dose le traitement par antagoniste de la vitamine K ou par anticoagulant oral direct (AOD). N'étant pas métabolisées par le foie, les héparines à bas poids moléculaire, administrées deux fois par jour, sont un choix plus sûr. La posologie des héparines doit toutefois être adaptée chez les patients cirrhotiques présentant en outre des troubles de la fonction rénale.

Conclusion

Le patient cirrhotique est fragile et doit être traité avec les précautions nécessaires. L'ajustement posologique des médicaments en cas de cirrhose est toutefois complexe, et il n'existe pas de règles valables pour tous les médicaments. Le site d'accès libre www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl fournit des informations détaillées sur l'adaptation des doses en cas de cirrhose pour environ 300 médicaments. Dans les rubriques des RCP, notamment la rubrique « Contre-indications », la terminologie utilisée pour mentionner la cirrhose hépatique manque souvent de précision ("insuffisance/atteinte hépatique", "troubles de la fonction hépatique", "maladie hépatique"...). Consultez le l'Introduction 2.3. du Répertoire pour en savoir plus sur l'utilisation des termes "insuffisance hépatique" ou "cirrhose hépatique" en tant que contre-indications dans le Répertoire, et sur les divergences possibles entre les RCP et les autres sources consultées, telles que le site Web www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl.

Sources spécifiques

1 Weersink RA, Drenth JPH, ter Borg F et al. Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4952

Bon à savoir

Vaccin COVID-19 d'AstraZeneca et événements thromboemboliques associés à une thrombopénie: nouvel avis de l'EMA + en Belgique, le vaccin ne sera pas administré aux moins de 56 ans pendant 1 mois

Messages clés

- Selon l'**Agence européenne des médicaments EMA** (communiqué du 07/04/21)[1] et l'**Organisation mondiale de la santé** (communiqué du 07/04/21)[2], on ne peut exclure que le vaccin COVID-19 AstraZeneca (Vaxzevria®, auparavant appelé COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) provoque très rarement des événements thromboemboliques, associés à une thrombopénie. L'EMA confirme que le rapport bénéfice/risque global du vaccin AstraZeneca reste favorable, comme communiqué dans son avis du 18 mars (voir Folia avril 2021), et ne fixe pas de limite d'âge inférieure ou supérieure à l'utilisation du vaccin. L'EMA n'est pas en mesure de définir les groupes à risque qui seraient plus susceptibles de présenter ces rares événements thromboemboliques associés à une thrombopénie. Voir plus loin pour quelques détails.
- Dans de nombreux pays, il est/a été décidé d'administrer le vaccin AstraZeneca uniquement à la population âgée (la limite d'âge varie d'un pays à l'autre), la plupart des événements ayant été rapportés chez des sujets de moins de 60 ans. En **Belgique**, il a été décidé le 7 avril de limiter l'administration du vaccin AstraZeneca aux personnes âgées de 56 ans ou plus pendant un mois, dans l'attente de nouvelles données et d'une évaluation plus approfondie. Dans un mois, une décision sera prise au sujet de l'administration de la seconde dose du vaccin AstraZeneca aux personnes de moins de 56 ans ayant déjà reçu la première dose du vaccin.
- **Commentaires du CBIP.**
  - Les vaccins contre la COVID-19 (voir Répertoire, chapitre 12.1.1.15.) confèrent 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.
  - Le risque d'événements thromboemboliques associés à une thrombopénie qui a été observé avec le vaccin AstraZeneca nécessite impérativement des analyses complémentaires. Il est important d'y inclure également les autres vaccins contre la COVID-19.
  - Il n'y a actuellement aucun signal que le vaccin AstraZeneca (ni les autres vaccins contre la COVID-19) pourrait entraîner des événements thromboemboliques "classiques" (à savoir des thromboses sans thrombopénie).
  - Il faut expliquer aux personnes vaccinées qu'elles doivent **consulter immédiatement un médecin** si elles développent environ 4 à 20 jours après la vaccination un essoufflement, une douleur à la poitrine, un gonflement des jambes, une douleur abdominale persistante, des ecchymoses multiples, des saignements, des hématomes, des pétéchies et/ou des symptômes neurologiques tels qu'une vision floue/trouble et des maux de tête sévères ou persistants.
  - Comme mentionné dans les Folia d'avril 2021, le Conseil Supérieur de la Santé recommande, pour toute personne vaccinée, de poursuivre le traitement habituel (y compris le traitement antithrombotique) et de ne pas administrer de médicaments antithrombotiques à titre préventif dans le cadre de la vaccination.
  - Il est important de notifier toute suspicion d'effet indésirable, en particulier s'il s'agit d'un effet indésirable grave ou inattendu, tels que les événements thromboemboliques associés à une thrombopénie discutés ici. En Belgique, un formulaire de notification spécifique peut être utilisé à cet effet, voir www.notifieruneffetindesirable.be.

Quelques détails concernant l'avis de l'EMA

- L'EMA a reçu des notifications d'événements thromboemboliques veineux et artériels associés à une thrombopénie, parfois accompagnés d'hémorragies, suite à la vaccination avec le vaccin COVID-19 d'AstraZeneca.
- Les 62 cas de thrombose veineuse cérébrale et les 24 cas de thrombose de la veine splanchnique qui

avaient été rapportés à l'EMA à la date du 22 mars 2021, sur environ 25 millions de doses administrées du vaccin AstraZeneca, ont fait l'objet d'une évaluation approfondie. Il s'agissait de notifications spontanées, provenant surtout de l'Espace économique européen (Union européenne, Islande, Norvège et Liechtenstein) et du Royaume-Uni. Dix-huit cas ont eu une issue fatale. La plupart des cas sont survenus chez des femmes de moins de 60 ans, dans les 2 semaines après la première dose (l'expérience avec la seconde dose est encore limitée). [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.]

- À l'heure actuelle, l'EMA n'est pas en mesure d'identifier les facteurs de risque de ces événements thromboemboliques associés à une thrombopénie.
- Le mécanisme reste à élucider, mais pourrait être lié chez certains patients à une réaction immune, similaire à celle que l'on observe parfois après l'administration d'héparine [ndlr : dans ce qu'on appelle la "thrombopénie induite par l'héparine" (HIT), la formation d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (présent sur les plaquettes) déclenche chez certains patients une cascade d'activation plaquettaire, une thrombopénie et des événements thromboemboliques veineux ou artériels, parfois accompagnés d'hémorragies.]

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

Sources spécifiques

1. European Medicines Agency EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Communiqué du 07/04/21, cliquez ici. Voir également le communiqué de l'AFMPS du 07/04/21, cliquez ici.

2. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. Communiqué du 07/04/21. Cliquez ici.

Bon à savoir

Vaccin COVID-19 d'AstraZeneca et événements thrombotiques associés à une thrombopénie: sources d'informations complémentaires

Les cas d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie qui ont été rapportés suite à la vaccination avec le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®, auparavant appelé COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) continuent de susciter des questions et de faire l'objet de discussions. Nous avons abordé ces événements dans les Folia d'avril 2021 et dans notre communiqué Bon à savoir du 09/04/21. Il s'agit d'événements très rares; un lien de causalité ne peut être exclu. Pour des informations plus détaillées sur ces événements, nous renvoyons notamment aux sources suivantes:

- **Site Web de la Société Belge de Thrombose et Hémostase** (*Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis*, BSTH). Un document questions-réponses, adressé aux professionnels de la santé (version 09/04/21), résume les informations, avec des explications concernant la fréquence, le mécanisme, les symptômes, les études utiles et les principes de traitement. Dans un autre document questions-réponses, adressé au grand public (version 31/03/21), les experts de la BSTH répondent aux questions les plus fréquemment posées sur les vaccins COVID-19 et la thrombose.
- Deux publications dans le ***New England Journal of Medicine*** **(09/04/21)** décrivent en détail un certain nombre de patients ayant développé des événements thrombotiques associés à une thrombopénie après avoir été vaccinés avec le vaccin AstraZeneca : **Schulz et al.** concernant 5 patients en Norvège, et **Greinacher et al.** concernant 11 patients en Autriche et en Allemagne. Ces séries de cas ne permettent pas de déterminer l'incidence ni d'établir un lien de causalité [Brit Med J, 12/04/21].
- *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), publiée sur le site Web de l'AFMPS le 13/04/21*: « VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: lien entre le vaccin et la survenue de thrombose en association avec une thrombocytopénie. »

Le 13/04/21, des messages sont publiés faisant état de **quelques cas de thrombose veineuse cérébrale** ayant été rapportés aux États-Unis avec le **vaccin Janssen** (Janssen COVID-19 Vaccine®, également appelé vaccin de Johnson&Johnson). 6 cas ont été rapportés, sur environ 6,8 millions de doses administrées. Nous renvoyons au site Web des CDC pour un **communiqué commun de la FDA et des CDC** (communiqué du 13/04/21). L'Agence européenne des médicaments **EMA** procède à l'évaluation de ces cas et prévoit de publier une recommandation au cours de la semaine du 19 avril (communiqué du 14/04/21). En attendant, aucun vaccin Janssen n'est administré. Nous ferons un rapport plus détaillé lorsque de plus amples informations seront disponibles.

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

Bon à savoir

Vaccins COVID-19 : quelles allergies nécessitent des précautions particulières ?

Le **12/04/21** ont été publiées les **recommandations belges révisées concernant les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration des vaccins COVID-19** : voir le site Web du Conseil Supérieur de la Santé, cliquez **ici** pour être dirigé directement vers le document en question. Le présent article est une mise à jour de notre communiqué « Bon à savoir » paru dans les Folia de mars 2021.
Vous trouverez dans ces recommandations :

- une **stratification des risques *avant* la première dose**, détaillant (1) les situations dans lesquelles le patient ne peut pas* être vacciné avant d'avoir été orienté vers un allergologue, (2) les situations nécessitant des précautions élevées, et (3) les situations dans lesquelles les précautions standard suffisent ;
- une **stratification des risques *après* la première dose**, avec à nouveau (1) les situations dans lesquelles le patient ne peut pas* être vacciné avant d'avoir été orienté vers un allergologue, (2) les situations nécessitant des précautions élevées, et (3) les situations dans lesquelles les précautions standard suffisent ;
- les stratifications des risques sont également proposées sous forme d'**arbre décisionnel.**

* Parmi ces situations dans lesquelles les vaccins COVID-19 **ne doivent pas être administrés avant l'avis d'un allergologue**, on compte l'hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin, en particulier au **polyéthylène glycol (PEG)** dans le cas des vaccins à ARNm (Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna®) et au **polysorbate 80** dans le cas des vaccins à vecteur viral (Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen®). Voici la liste des **excipients** mentionnés dans les **RCP des différents vaccins :**

- **Comirnaty®** (Pfizer/BioNTech):
  - ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)
  - 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
  - 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
  - Cholestérol
  - Chlorure de potassium
  - Phosphate monopotassique
  - Chlorure de sodium
  - Phosphate disodique dihydraté
  - Saccharose
  - Eau pour préparations injectables
- **COVID-19 Vaccine Moderna®** (Moderna Biotech Spain):
  - Lipide SM-102
  - Cholestérol
  - 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
  - 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000 DMG)
  - Trométhamol
  - Chlorhydrate de trométhamol
  - Acide acétique
  - Acétate de sodium trihydraté
  - Saccharose
  - Eau pour préparations injectables
- **Vaxzevria® (vaccin AstraZeneca, auparavant appelé COVID-19 Vaccine AstraZeneca®):**
  - L-histidine
  - Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
  - Chlorure de magnésium hexahydraté
  - Polysorbate 80 (E 433)
  - Éthanol
  - Saccharose
  - Chlorure de sodium
  - Édétate disodique (dihydraté)
  - Édétate disodique (dihydraté)
- **COVID-19 Vaccine Janssen® (vaccin de Johnson&Johnson):**
  - 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD)
  - Acide citrique monohydraté
  - Éthanol
  - Acide chlorhydrique
  - Polysorbate 80
  - Chlorure de sodium
  - Hydroxyde de sodium
  - Citrate trisodique dihydraté
  - Eau pour préparations injectables

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

Un nouveau Quiz Médication – Spécial interactions

Vous souhaitez tester ou renforcer vos connaissances en matière de prescription et de sécurité du médicament? Le quatrième Quiz Médication - Spécial interactions est désormais disponible sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP.

Ce nouveau **Quiz Médication** est composé d'une dizaine de cas tirés de la pratique. Des questions pertinentes, toutes portant sur les interactions possibles entre un ou plusieurs médicaments couramment utilisés, vous seront soumises. Différents types d'interactions fréquentes, ainsi que leurs possibles manifestations cliniques, seront abordées. Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez lancer à chaque question une recherche dans le Répertoire, en cliquant sur les liens prévus à cet effet. Grâce au nouveau **Quiz Médication - Spécial interactions**, vous consoliderez vos connaissances sur la prescription sûre et le bon usage des médicaments.

Intéressé(e) ? Découvrez dès maintenant le Quiz Médication 4 – Spécial interactions dans notre Auditorium. Si vous réussissez le module en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez des unités d'accréditation.

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

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

Informations récentes avril 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveauté en première ligne
- sémaglutide oral (Rybelsus®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®)
- voretigène néparvovec (Luxturna®)

Nouveauté en oncologie
- acalabrutinib (Calquence®)
- brigatinib (Alunbrig®)
- cémiplimab (Libtayo®)
- larotrectinib (Vitrakvi®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- capsicum (Thermo Cream®)
- oestradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprofène (Pranox®)
- vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (Vivotif®)

Autres modifications
- budésonide poudre inhal.
- DHPC
- programme d'usage compassionnel (CUP)

▼: 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 d'avril 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 31 mars 2021. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de mai.

Nouveautés en première ligne

sémaglutide oral (Rybelsus®▼)

Une présentation **orale** du **sémaglutide (Rybelsus ®▼, chapitre 5.1.6.),** un analogue du GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2, est commercialisée en Belgique depuis mars 2021, via un circuit de distribution parallèle, c'est-à-dire par une société pharmaceutique indépendante du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir site Web de l'EMA). Il s'agit pour le moment d'un médicament à usage hospitalier. Son coût est d'environ 97 €/mois, non remboursé au 1er avril 2021.

Voir Folia de juin 2021 pour plus d'informations concernant l'efficacité et la sécurité du sémaglutide par voie orale.

Nouveautés en médecine spécialisée

ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)

L'association **ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼, chapitre 20.3.)** est un médicament orphelin indiqué, en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des enfants ≥ 12 ans et des adultes atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une autre mutation de la protéine CFTR considérée sensible au traitement médicamenteux (synthèse du RCP).
Commentaire du CBIP L'association ivacaftor + tezacaftor améliore de manière significative la fonction pulmonaire et la qualité de vie chez les enfants ≥ 12 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, comparée au placébo et à l'ivacaftor en monothérapie. Cette association présente moins d'interactions médicamenteuses que l'association

ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) et semble causer moins d'effets indésirables[1,2], mais il n'existe pas encore d'études comparatives. Davantage d'études et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer sa place exacte. Le coût du traitement est très élevé et son usage est hospitalier.

Efficacité

- Le positionnement de l'ivacaftor en monothérapie a déjà été abordé dans les Folia de juillet 2020. La place de l'ivacaftor en association y était brièvement mentionnée.
- L'association ivacaftor + tezacaftor améliore de manière significative la fonction pulmonaire et la qualité de vie chez les enfants ≥ 12 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, comparée au placebo ou à l'ivacaftor en monothérapie.

Dans une étude[3], (n=504) les patients ont reçu soit l'association tezacaftor + ivacaftor, soit un placebo pendant 24 semaines. Dans une autre étude[4], (n=244) les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir de façon séquentielle deux des interventions suivantes: tezacaftor + ivacaftor, ivacaftor en monothérapie ou placebo, durant deux périodes d'intervention de 8 semaines séparées par une période sans médicament de 8 semaines. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la variation du pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal seconde (%pVEMS). Le traitement par l'association tezacaftor + ivacaftor a significativement amélioré le %pVEMS comparativement au placebo dans les deux études, et comparativement à l'ivacaftor en monothérapie dans la deuxième étude. Dans la première étude[3], les patients recevant l'association tezacaftor + ivacaftor ont présenté significativement moins d'exacerbations pulmonaires par rapport aux patients du groupe placebo (78 vs 122). Dans les deux études, les patients sous traitement actif ont rapporté des scores significativement plus élevés que les patients du groupe placebo pour la section respiratoire du questionnaire de qualité de vie dans la mucoviscidose[3,4] : différences moyennes entre tezacaftor + ivacaftor et placebo): 5,1 (IC à 95 % 3,2 ; 7,0) et 11,1 (IC 95% 8,7 ; 13,6), sur une échelle allant de 0 à 100.

Innocuité

- L'association ivacaftor + tezacaftor présente un meilleur profil d'effets indésirables que l'association ivacaftor + lumacaftor. Les effets indésirables (très) fréquents sont: céphalées, nausées, rhinopharyngite, vertiges, congestion des sinus. Des cas d'opacité du cristallin ont été observés. Au contraire de l'association ivacaftor + lumacaftor, l'association ne semble pas associée à l'encéphalopathie hépatique, à la hausse de la tension artérielle ni à une incidence accrue d'événements respiratoires.[1,2]
- Grossesse et allaitement: on ne dispose pas de données sur l'innocuité du tezacaftor et de l'ivacaftor pendant la grossesse et l'allaitement. Les études animales ne montrent aucun indice de tératogénicité ou de problème de développement embryonnaire ou fœtal.
- Interactions: le tezacaftor et l'ivacaftor sont substrats du CYP3A4. L'ivacaftor est un faible inhibiteur de la P-gp, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières: L'association ivacaftor + tezacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il faut surveiller la fonction hépatique tous les 3 mois pendant la première année de traitement et annuellement par la suite. Un examen ophtalmologique au début du traitement, puis un suivi régulier doivent être effectués chez les enfants sous ivacaftor + tezacaftor.[1,2,5]

Posologie: 1 comprimé de Symkevi® (tézacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg) le matin et 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir, avec un repas riche en graisses, en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise.

Coût: 4 568 € pour 28 comprimés.

voretigène néparvovec (Luxturna®▼🔻)

Le voretigène néparvovec (Luxturna® ▼🔻, chapitre 16.10.3.) un vecteur adénoviral destiné au transfert de matériel génétique, est indiqué pour la perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, chez l'adulte et l'enfant (synthèse du RCP). Il s'agit d'un médicament orphelin à usage hospitalier.

Innocuité

- Contre-indications: infection (péri-)oculaire, infection intraoculaire active.
- Effets indésirables fréquents ou très fréquents: augmentation de la pression intraoculaire, hyperémie conjonctivale, cataracte, déchirure de la rétine, amincissement du stroma cornéen, trou maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire et maculopathie, endophtalmie, perte de la fonction fovéale et décollement de la rétine. Ces effets indésirables sont liés au procédé d'administration. Des dépôts rétiniens, liés au voretigène néparvovec, sont fréquents mais se résorbent sans séquelle.[6-8]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA 🔻) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: pour le traitement d'un œil: 365 700 €.

Nouveautés en oncologie

acalabrutinib (Calquence®▼)

L'**acalabrutinib (Calquence®▼, chapitre 13.2.2.8.)** est un inhibiteur de protéines kinases, administré par voie orale et indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab (synthèse du RCP au moment de la commercialisation). Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) sont similaires à ceux observés avec la plupart des inhibiteurs de protéines kinases (chapitre 13.2.2.). Les douleurs musculosquelettiques sont également très fréquentes. Des événements hémorragiques majeurs, sont survenus chez des patients avec et sans thrombopénie. Des infections graves, y compris fatales, sont survenues chez des patients traités par l'acalabrutinib, en l'absence de neutropénie sévère. Des cas de réactivation de l'hépatite B et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés. Des cas de fibrillation auriculaire/flutter ont été rapportés. Des cancers primitifs sont survenus et des cancers cutanés ont été fréquemment rapportés.
- Interactions: L'acalabrutinib et son métabolite actif sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4/P-gp, peut respectivement augmenter ou diminuer leur concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). De plus, l'acalabrutinib est un inhibiteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP1A2. Il existe un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante avec des agents antithrombotiques. L'utilisation concomitante avec des antagonistes de la vitamine K n'est pas recommandée. Les inhibiteurs de sécrétion d'acide gastrique peuvent diminuer l'exposition à l'acalabrutinib. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Un intervalle de 2 heures entre la prise d'un antiacide et de l'acalabrutinib est recommandé.[9]
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'acalabrutinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Coût: 6 085€/mois, non remboursé au 1er avril 2021.

brigatinib (Alunbrig®,▼▼)

Le brigatinib (Alunbrig®▼▼, chapitre 13.2.2.1.) est un inhibiteur de protéines kinases, ciblant ALK, ROS1 et IGF-1R, administré par voie orale et indiqué en monothérapie pour le traitement de certains cancers bronchiques non à petites cellules présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positifs) (synthèse du RCP au moment de la commercialisation). Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) sont: hépatotoxicité, affections musculosquelettiques, hyperglycémie, hyperinsulinisme, hypophosphatémie, augmentations des enzymes pancréatiques, neuropathie périphérique, affections hématologiques et du système lymphatique, hypertension, éruption cutanée, troubles visuels, troubles gastro-intestinaux, fatigue et céphalée. Des effets indésirables respiratoires (infections, toux, dyspnée) sont très fréquents (≥ 10%) et des pneumopathies inflammatoires sont fréquentes (1-10 %). Les effets indésirables pulmonaires graves, pouvant menacer le pronostic vital sont fréquents (≥ 2%). Une bradycardie, une tachycardie ou un allongement de l'intervalle QT sont également fréquents (1-10 %). Une surveillance des symptômes respiratoires et cardiaques est recommandée.
- Interactions: le brigatinib est un substrat et un inducteur du CYP3A4. Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4, sa concentration plasmatique peut respectivement augmenter ou diminuer (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). Le brigatinib est également un inhibiteur de la P-gp et a le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.
- La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère (voir RCP).[10]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: 5 214 €/28 comprimés, non remboursé au 1er avril 2021.

cémiplimab (Libtayo®,▼▼)

Le **cémiplimab (Libtayo®▼▼, chapitre 13.3.1.)** est un anticorps monoclonal inhibiteur du checkpoint immunitaire administré par voie intraveineuse (délivrance hospitalière). Il est indiqué en monothérapie pour le traitement de certains carcinomes épidermoïdes cutanés métastatiques ou localement avancés (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).

Innocuité

- Les effets indésirables sont ceux des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (voirchapitre 13.3.1.). Il s'agit principalement de réactions immunologiques pouvant survenir aussi après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables cutanés graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés.[11]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: 5 992 €/flacon

larotrectinib (Vitrakvi®,▼)

Le **larotrectinib (Vitrakvi ®▼, chapitre 13.2.2.8.)** est un inhibiteur de protéines kinases administré par voie orale. C'est un médicament à usage hospitalier indiqué en monothérapie pour le

traitement de certaines tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase). (synthèse du RCP au moment de la commercialisation)

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) sont similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de protéines kinases. Des effets neurologiques tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la marche et des paresthésies ont également été très fréquemment observés (≥ 10%).
- Interactions: Le larotrectinib est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4/P-gp, peut respectivement augmenter ou diminuer sa concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). Le larotrectinib est également un inhibiteur du CYP3A4.
- La dose initiale de loratrectinib doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.[12]

Coût: 7 717 € /28 jours

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

capsicum (Thermo Cream®)

La spécialité Thermo Cream®, une crème à base de capsicum, de menthol et de salicylate de méthyle, est retirée du marché. Rappelons que l'efficacité de ce genre d'association n'est pas prouvée, et que ces associations provoquent plus d'effets indésirables que les préparations monocomposées à base d'un AINS.

oestradiol + norgestrel (Cyclocur®)

La spécialité Cyclocur® étant retirée du marché, il n'existe plus de spécialité à base de norgestrel. D'autres associations estroprogestatives sont disponibles pour le traitement des plaintes liées à la ménopause (voir chapitre 6.3.2.1.). Concernant le positionnement de ces médicaments, voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020.

pranoprofène (Pranox®)

La spécialité Pranox® est retirée du marché (voir chapitre 16.2.2.). Il n'y a plus de collyre à base de pranoprofène. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage ophtalmique existent. Rappelons que les AINS à usage ophtalmique sont peu justifiés dans la conjonctivite allergique.

vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (Vivotif®)

Le vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (voir chapitre 12.1.2.8.) est retiré du marché. Il reste le vaccin polyosidique injectable, dont la posologie diffère (1 seule injection versus 3 prises orales). Le vaccin oral présentait plus de contre-indications, interactions et précautions d'emploi que le vaccin injectable, et ne pouvait pas être administré à des enfants âgés de moins de 5 ans (injectable: à partir de 2 ans). Pour plus d'informations, nous renvoyons au Folia mai 2019 et au site http://www.wanda.be.

Autres modifications

budésonide poudre inhalation (Pulmicort®Turbohaler)

Le **budésonide en poudre pour inhalation** (**Pulmicort ®Turbohaler,** **chapitre 4.1.4.1**) n'est plus remboursé

depuis le 1er avril 2021. Son prix est de 10,01 € pour 100 doses. La suspension pour inhalation par nébuliseur ainsi que d'autres spécialités à base de budésonide en poudre pour inhalation sont toujours remboursées (catégorie b).

Direct Healthcare Professional Communications

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

- Vaccin COVID-19 AstraZeneca®: Risque de thrombocytopénie et de troubles de la coagulation.
- Strimvelis® (fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase [ADA] humain): premier cas de leucémie lymphoblastique à cellules T après oncogenèse par insertion.
- Tecentriq® (atezolizumab): Risque de réactions cutanées sévères (SCARs).
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): Risque de microangiopathie thrombotique.

Programme d'usage compassionnel (CUP)

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

- Le selpercatinib (Retsemvo®) non encore commercialisé a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Retsemvo®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 31/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference https://www.micromedexsolutions.com/, consulté la dernière fois le 25/03/2021

Sources

1 Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) for Cystic Fibrosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2018;60(1558):174-6
2 Symkevi®, Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Taylor-Cousar, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. New England Journal of Medicine 2017; 377:2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846
4 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine 2017; 377:2024. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847
5 EMA EPAR-Assessment Report Symkevi®
6 Voretigène Néparvovec-rzyl (Luxturna) for Inherited Retinal Dystrophy. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2018. 26;60(1543):53-5
7 Luxturna®, Résumé des Caractéristiques du Produit
8 EMA EPAR-Assessment Report Luxturna®
9 Calquence®, Résumé des Caractéristiques du Produit
10 Alunbrig®, Résumé des Caractéristiques du Produit
11 Libtayo®, Résumé des Caractéristiques du Produit
12 Vitrakvi®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Sécheresse oculaire d'origine médicamenteuse

La sécheresse oculaire est une affection multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et qui peut être accompagnée de symptômes oculaires.
Dans les Folia de mai 2020, un article consacré aux causes, aux symptômes et à la prise en charge de la sécheresse oculaire a été publié. Cet article mentionne que la prise de médicaments peut être à l'origine de la sécheresse oculaire et cite un certain nombre de médicaments incriminés. Le présent article décrit de manière plus détaillée les médicaments pouvant provoquer une sécheresse oculaire.

Le CBIP s'est basé sur un article récent de la revue Prescrire[1] qui fait le point sur les médicaments pour lesquels une sécheresse oculaire a été rapportée. Le RCP et des ouvrages de référence (Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale, British National Formulary) reprennent parfois d'autres molécules de la même classe qui ne sont pas citées par La Revue Prescrire. Et à l'inverse, certaines molécules mentionnées par Prescrire ne le sont pas dans les autres sources. La liste ci-dessous (non exhaustive) a été élaborée en fonction de ces informations.

Quand aucune molécule n'est citée pour une classe, cela signifie que la sécheresse oculaire concerne l'ensemble de la classe. Lorsque la fréquence de l'effet indésirable est bien documentée dans nos sources, elle est mentionnée entre parenthèses.

Fréquences d'un effet indésirable :
- très fréquent : ≥ 1/10
- fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10
- peu fréquent : ≥ 1/1.000 à ≤ 1/100
- rare : ≥ 1/10.000 à ≤ 1/1.000
- très rare : ≥ 1/100.000 à ≤ 1/10.000

Médicaments à usage ophtalmique

Agents conservateurs

La sécheresse oculaire est fréquente avec les collyres. Des agents conservateurs (p.ex. chlorure de benzalkonium, parabènes, thiomersal, polyquad) sont présents dans beaucoup de médicaments à usage ophtalmique; ceux-ci peuvent, tout comme les excipients et les principes actifs, détériorer la stabilité du film lacrymal. Il est préférable d'utiliser des produits ne contenant pas d'agent conservateur, certainement en cas d'utilisation prolongée ou chez les patients qui présentent des problèmes liés à la surface oculaire ou une conjonctivite allergique. Les agents conservateurs sont mentionnés au niveau des spécialités dans le Répertoire.

Substances actives

- Collyres
  - Bêta-bloquants (fréquent)
  - Agonistes alpha-2 (fréquent)
  - Prostaglandines (fréquent, sauf pour latanoprost : peu fréquent)
  - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : brinzolamide (peu fréquent)
  - AINS : kétorolac (peu fréquent)
  - Antiinfectieux : acide fusidique (fréquent), quinolones (peu fréquent)
  - Antihistaminiques H1 : olopatadine (fréquent), épinastine et kétotifène (peu fréquent)
  - Mydriatiques et cycloplégiques : les anticholinergiques atropine, cyclopentolate et tropicamide
  - Divers : mercaptamine (fréquent)
- Usage intravitréen

- Fluocinolone en implant (fréquent)
- Ranibizumab en injection (fréquent)

Médicaments administrés par voie orale

Médicaments ayant un effet anticholinergique

D'une manière générale, tous les médicaments ayant un effet anticholinergique peuvent provoquer une sécheresse oculaire car ils entraînent une diminution des sécrétions, dont les larmes. Il peut s'agir de médicaments qui ne sont pas utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques [voir Intro 6.2.3. du Répertoire][1]. La fréquence à laquelle une sécheresse oculaire peut survenir avec ces médicaments n'est souvent pas connue.

Les médicaments ayant un effet anticholinergique sont les suivants :

- antidépresseurs : paroxétine (effet anticholinergique très faible), antidépresseurs tricycliques
- antipsychotiques atypiques : surtout la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine (fréquent) et la rispéridone (peu fréquent)
- antipsychotiques classiques : surtout les phénothiazines, l'halopéridol et le pimozide
- antiépileptiques : carbamazépine et oxcarbazépine
- antihistaminiques H1 : principalement diphenhydramine, diménhydrinate, hydroxyzine, méclozine et prométhazine; dans une moindre mesure (lévo)cétirizine, doxylamine, fexofénadine et (des)loratadine
- disopyramide
- néfopam
- médicaments de la spasticité musculaire : baclofène, tizanidine
- médicaments de l'instabilité vésicale : fésotérodine, oxybutinine et toltérodine (fréquent), solifénacine (peu fréquent)
- butylhyoscine (syn. butylscopolamine)
- anticholinergiques inhalés (mais résorption systémique peu fréquente)

Autres médicaments

Les médicaments suivants provoquent une sécheresse oculaire via un autre mécanisme qu'un effet anticholinergique :

- rétinoïdes : isotrétinoïne, trétinoïne, acitrétine, alitrétinoïne et bexarotène (fréquent)
- inhibiteurs des protéines kinases (peu fréquent à fréquent)
- bêta-bloquants (fréquence variable selon la molécule ; p.ex. carvédilol : fréquent, propranolol : rare)
- autres : abatacept (peu fréquent), acide risédronique, bortézomib (peu fréquent), clonidine (rare), eltrombopag (fréquent), glatiramère (peu fréquent), modafinil (peu fréquent), sildénafil (peu fréquent), tipiracil et trifluridine (peu fréquent), triptoréline (peu fréquent).

Conclusion

En cas de sécheresse oculaire, une cause médicamenteuse doit être envisagée. De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une sécheresse oculaire, dû à un effet anticholinergique ou via un autre mécanisme. L'arrêt du traitement en cause ou la réduction de la dose peuvent diminuer ou supprimer la sécheresse oculaire. Etant donné l'origine souvent multifactorielle de la sécheresse oculaire, l'application de larmes artificielles (de préférence sans conservateur) est souvent utile si l'on ne peut pas agir directement sur la cause médicamenteuse.

Sources spécifiques

1 Sécheresses oculaires d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire, 2020 ; 40 : 905-11

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 25/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference https://www.micromedexsolutions.com/, consulté la dernière fois le 25/03/2021
- Stockley's drug interactions, online via MedicinesComplete® (consulté la dernière fois le 25/03/2021)

Bon à savoir

COVID-19: le Conseil Supérieur de la Santé recommande que les femmes enceintes soient vaccinées en priorité

Le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** a révisé son **avis sur la vaccination COVID-19 de la femme enceinte**: Avis 9622 (15/04/21).[1] L'avis concerne **uniquement les vaccins à ARNm** : Comirnaty® (vaccin Pfizer) et COVID-19 Vaccine Moderna® (vaccin Moderna). Au moment où cet avis révisé était publié (15/04/21), Vaxzevria® (vaccin AstraZeneca) n'était utilisé en Belgique que chez les personnes de plus de 60 ans et COVID-19 Vaccine Janssen® (vaccin Janssen) n'était pas encore utilisé. C'est pourquoi le vaccin AstraZeneca et le vaccin Janssen ne sont pas inclus dans l'avis du CSS.

Alors que dans la version précédente de son avis, la vaccination systématique des femmes enceintes n'était pas recommandée (voir Folia de mars 2021), le CSS recommande désormais que **toutes les femmes enceintes soient vaccinées en priorité**, à ce stade de la campagne de vaccination (c'est-à-dire après la vaccination des plus de 65 ans), **avec un vaccin à ARNm**. Cette recommandation fait suite à l'analyse des données les plus récentes et repose sur les **arguments** suivants :

- les données indiquant un taux plus élevé d'hospitalisations, d'admissions aux soins intensifs, de ventilation mécanique et de décès pour cause de COVID-19 chez les femmes enceintes, par rapport aux femmes non enceintes de même âge, bien que le risque absolu reste faible. Le risque d'événements thromboemboliques lié au COVID-19 s'ajoute au risque déjà accru d'événements thromboemboliques pendant la grossesse.
- les données indiquant un risque accru d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes atteintes de COVID-19 ;
- les données rassurantes quant à l'innocuité des vaccins à ARNm pour la mère et l'enfant, bien que l'expérience reste encore limitée. La sécurité de la vaccination chez la femme enceinte fait l'objet d'une surveillance étroite par les autorités sanitaires.

Le CSS souligne que la vaccination des femmes enceintes est d'autant plus justifiée pour les femmes **présentant des comorbidités** telles que IMC augmenté avant la grossesse, hypertension ou diabète, et pour les femmes à **haut risque d'exposition au SARS-CoV-2**.

Entre-temps, le *JAMA Pediatrics*[2] a publié en ligne, le 22/04/21, une étude de cohorte menée dans plusieurs pays entre mars et octobre 2020, ayant comparé des femmes enceintes atteintes de COVID-19 avec des femmes enceintes sans COVID-19 : chez les femmes atteintes de COVID-19, on a constaté une augmentation substantielle de la morbidité sévère et de la mortalité maternelles, et des complications néonatales.

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

Sources spécifiques

1. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 de la femme enceinte, souhaitant devenir enceinte ou en période d'allaitement. Version 15/04/21. Sur https://www.health.belgium.be/fr/avis-9622-vaccination-contre-la-covid-19-chez-la-femme-enceinte

2. Villar J., Ariff S et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatrics, en ligne le 22/04/21, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050. Avec éditorial: Healy CM. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. Doi doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1046

Bon à savoir

Le vaccin COVID-19 de Janssen : la Belgique a commencé à l'utiliser, l'EMA a évalué le risque d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie

- La Belgique a **commencé à utiliser le quatrième vaccin COVID-19** : le **vaccin de Janssen** (Janssen COVID-19 Vaccine®, également appelé le vaccin de Johnson&Johnson). Le vaccin de Janssen est un vaccin à vecteur viral, comme celui d'AstraZeneca. Le schéma de vaccination consiste en 1 seule injection intramusculaire.
- Pour plus de détails concernant le profil d'efficacité et d'innocuité, nous renvoyons aux Folia d'avril 2021.
- Concernant les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration du vaccin, nous renvoyons au communiqué Bon à savoir du 15/04/21.
- Il y a quelques semaines, le lancement du vaccin de Janssen avait été reporté en raison de quelques cas d'**événements thrombotiques avec thrombopénie** rapportés aux États-Unis (voir le communiqué Bon à savoir du 15/04/21). Entre-temps, **l'Agence européenne des médicaments (EMA)**[1] et aux États-Unis, les **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** et la **Food and Drug Administration (FDA)**[2], ont évalué les données disponibles à ce sujet. La **conclusion de l'EMA et des CDC/FDA** est que les événements thrombotiques associés à une thrombopénie sont **un effet indésirable très rare** du vaccin de Janssen, mais que le **rapport bénéfice/risque du vaccin reste nettement favorable**.

Ces analyses ont conduit au lancement de la vaccination avec le vaccin de Janssen en Belgique. Le vaccin peut être administré à partir de l'âge de 18 ans. Il n'y a donc pas de limite d'âge, parmi les personnes de plus de 18 ans, en dessous de laquelle le vaccin ne peut être administré (contrairement au vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca), dont il a été décidé en Belgique qu'il ne peut être administré qu'à partir de l'âge de 41 ans, situation au 29/04/21). Les États-Unis ont repris la vaccination avec le vaccin de Janssen.

Quelques détails concernant l'évaluation de l'EMA

- L'analyse portait sur 8 cas de thrombose avec thrombopénie rapportés aux États-Unis (sur un total d'environ 7 millions de doses administrées, situation au 13 avril 2021) ; chez 1 patient, l'issue a été fatale.

  Les 8 cas de thrombose (avec thrombopénie) observés aux États-Unis étaient des cas de thrombose veineuse cérébrale, de thrombose de la veine splanchnique et de thrombose artérielle. Les cas sont survenus dans les 3 semaines suivant la vaccination. Il s'agissait de personnes de moins de 60 ans, principalement des femmes. Les caractéristiques cliniques sont très similaires aux cas rapportés après la vaccination avec le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®).

- On suspecte que le **mécanisme** pourrait être lié à une réaction immune (avec activation plaquettaire), comme pour les événements observés suite à la vaccination avec le vaccin AstraZeneca (voir également le communiqué Bon à savoir du 15 avril 2021). Les facteurs de risque de ces événements ne peuvent pas être identifiés à l'heure actuelle.
- Il est important **de reconnaître et de traiter rapidement** l'effet indésirable. Les **symptômes** suivants nécessitent une évaluation médicale urgente :
  - symptômes évoquant des caillots sanguins, tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes, une douleur abdominale persistante ;
  - symptômes neurologiques tels que des maux de tête sévères et persistants et une vision floue ;
  - pétéchies à distance du site d'injection, survenant quelques jours après la vaccination.

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

Sources spécifiques

1. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Communiqué du 20/04/21, cliquez ici. Pour la *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) du 26/04/21, cliquez ici.

2. CDC. J&J/Janssen Update, cliquez ici (dernière mise à jour 25/04/21) et FDA "FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review", cliquez ici (communiqué du 23/04/21).

Bon à savoir

Le vaccin COVID-19 d'AstraZeneca : en Belgique, seulement à partir de 41 ans désormais, mais aucune limite d'âge pour les personnes ayant déjà reçu leur 1e dose

- En ce qui concerne le **vaccin AstraZeneca** (Vaxzevria®), il a été décidé en Belgique[1], ce 24/04/21 :
  - de **limiter** l'administration du vaccin aux personnes de **41 ans et plus** (la limite d'âge de 56 ans est donc abaissée à 40 ans) ;
  - d'administrer la **2e dose** à **toutes** les personnes qui ont déjà reçu la 1e dose du vaccin AstraZeneca, indépendamment de leur âge.

Quelques détails

- La **décision, en Belgique, de limiter désormais l'administration du vaccin AstraZeneca aux personnes de 41 ans et plus**, s'appuie sur une évaluation par les **autorités belges**.
  - Cette évaluation est basée sur une **nouvelle analyse de l'Agence européenne des médicaments (EMA)** du risque d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie (site web de l'EMA, communiqué du 23/04/21)[2].
  - L'**EMA** est d'avis que le **rapport bénéfice/risque** du vaccin AstraZeneca reste **globalement favorable dans toutes les catégories d'âge**.
  - L'EMA a également **analysé, pour différents groupes d'âge, le rapport** entre le degré de protection du vaccin contre les formes sévères de COVID-19 (hospitalisation, admission en unité de soins intensifs, décès ; en présumant un taux de protection de 80% sur 4 mois) et le risque d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie (ceci en fonction du taux d'infection, c.-à-d. le nombre d'infections pour 100.000 personnes : taux faible, moyen ou élevé). Une représentation **graphique** des résultats est disponible ici. L'analyse montre que le bénéfice de la vaccination avec le vaccin AstraZeneca augmente avec l'âge et le taux d'infection, tandis que le nombre de notifications de cas d'événements thrombotiques associés à une thrombopénie diminue avec l'âge.
  - En tenant compte de cette analyse de l'EMA, les **autorités belges** ont décidé (après avis des experts du Conseil Supérieur de la Santé et de la Task Force vaccination) que le rapport bénéfice/risque du vaccin AstraZeneca devient moins favorable pour les personnes âgées de moins de 41 ans, dans la situation épidémiologique actuelle, et compte-tenu de la disponibilité d'autres vaccins COVID-19. Cette évaluation tient compte du rapport bénéfice/risque pour l'individu, mais aussi pour l'ensemble de la communauté.
- La **décision d'administrer la 2e dose du vaccin AstraZeneca à toutes les personnes ayant déjà reçu la 1e dose**, y compris les personnes de moins de 41 ans, soulève de nombreuses questions sur le terrain. Voici ce que disent l'Agence britannique des médicaments (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) et l'EMA à ce sujet.
  - La **MHRA**[3] précise, dans son avis du 07/04/21, que tous les cas d'événements thrombotiques avec thrombopénie rapportés au Royaume-Uni l'ont été après la 1e dose (il s'agissait alors de 79 cas sur environ 20,2 millions de doses administrées). Plusieurs millions de secondes doses ont déjà été administrées au Royaume-Uni, sans qu'aucun événement thrombotique avec thrombopénie n'ait été signalé.
  - L'**EMA**[2] indique, dans son communiqué du 23/04/21, que l'on ne sait pas, à l'heure actuelle, si le risque d'événements thrombotiques avec thrombopénie après une 2e dose vaccinale diffère du risque après une 1e dose. L'EMA a reçu 3 rapports de cas après la 2e dose, mais selon l'EMA, il n'est pas possible de déterminer une relation causale dans ces cas (source : *assessment report* du 23/04/21[2]). L'EMA a évalué la question de savoir s'il était judicieux de retarder la 2e dose du vaccin AstraZeneca (c'est-à-dire avec un intervalle de plus de 12 semaines entre les 2 doses), d'administrer un vaccin à ARNm comme 2e dose, ou de ne pas administrer de 2e dose du tout, et conclut que le rapport bénéfice/risque de ces 3 scénarios n'est pas clair. L'EMA continue donc de recommander l'administration d'une 2e dose du vaccin AstraZeneca, 4 à 12 semaines après la 1e dose, conformément au RCP.

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

Sources spécifiques

1. Autorités flamandes, site Web "Laatjevaccineren.be". Het vaccin van Johnson & Johnson wordt ingezet bij alle volwassenen, AstraZeneca bij personen vanaf 41 jaar, communiqué du 24/04/21, cliquez ici

2. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context. Communiqué du 23/04/21, cliquezici. Pour l'*assessment report* (23 April 2021, EMA/CHMP/214855/2021), cliquezici. Pour le document "Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualization", cliquez ici.

3. MHRA. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. Communiqué du 07/04/21, cliquez ici.

Bon à savoir

Arrêt de l’édition papier du Répertoire Commenté des Médicaments à partir de 2022

Dans le contexte actuel de la numérisation croissante, la rédaction du CBIP est elle aussi confrontée aux défis des nouvelles et multiples possibilités d'information, qui nécessitent des mises à jour permanentes. Après mûre réflexion, la rédaction du CBIP a décidé de passer au numérique à 100 % pour toutes ses informations sur les médicaments. Cela signifie qu'**à partir de 2022**, le CBIP ne publiera **plus de version papier** du *Répertoire Commenté des Médicaments*. Ce n’est bien évidemment pas sans regret que nous mettons fin à cette longue tradition, mais nous tournons cette page avec optimisme, le regard tourné vers l’avenir.

Le Répertoire **reste disponible dans son intégralité** sur :

- le **site Web** (**www.cbip.be**), où vous trouverez toujours les informations les plus récentes.
- l'**appli**, qui vous permet d’accéder aux informations sur les médicaments même sans connexion internet. Téléchargez l'appli sur Google Play (Android) ou sur l’App store (Apple).

Vous n'êtes pas encore un(e) habitué(e) du Répertoire en ligne ? Alors n’hésitez pas à suivrenotre module e-learning « Comment naviguer dans le Répertoire », qui vous aidera à vous orienter dans le Répertoire en ligne et à y retrouver facilement les informations que vous cherchez.

Souhaitez-vous être **tenu(e) au courant des dernières informations sur les médicaments** ? Inscrivez-vous ici pour être tenu informé(e) par e-mail des dernières informations sur les médicaments, des nouveaux modules e-learning et autres actualités du CBIP.

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.