

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER
2022****INTRO :**

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale - Partie 1 : Cornée et chambre antérieure de l'œil

Les médicaments administrés par voie orale peuvent provoquer des symptômes oculaires. Cet article vous propose un aperçu des médicaments oraux susceptibles de provoquer des effets indésirables au niveau de la chambre antérieure de l'œil et de la cornée.

80+

Formulaire de soins aux personnes âgées: update du chapitre « Maladies infectieuses »

BON À SAVOIR

COVID-19 : un 5ème vaccin contre la COVID-19 autorisé au niveau européen : Nuvaxovid®

INFORMATIONS RÉCENTES

janvier 2022: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée

- glycopyrronium sirop (Sialanar®)

Nouveautés en oncologie

- bélantamab mafodotine (Blenrep®▼)

Nouvelles indications

- baricitinib (Olumiant®) et upadacitinib (Rinvoq®▼)
- Le vaccin Pfizer (Comirnaty®▼) contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

Nouvelles formes

- védolizumab s.c. (Entyvio®)

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- chloramphénicol (Chloramphénicol Thea®)
- ergotamine + caféine suppositoires (Cafergot®)
- framycétine (Soframycine®)
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70®)
- piracétam perfusion i.v. (Nootropil®)
- saquinavir (Invirase®)
- ticagrélor (Brilique®) 60 mg

- vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent (Synflorix®)

Autres modifications

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables des quinolones : état de la question

Bien qu'ils soient rares, il est important de tenir compte des effets indésirables potentiellement graves des quinolones : tendinopathie, atteinte de l'aorte, neuropathie, arythmie, hypoglycémie ou hyperglycémie.

Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia vous trouverez le premier de quatre articles consacrés aux effets indésirables au niveau oculaire de médicaments couramment utilisés et administrés par voie orale. Ce premier volet concerne la cornée et la chambre antérieure de l'oeil. Nous y discutons aussi l'attitude à avoir devant de telles complications éventuelles.

Nous présentons une actualisation du chapitre du Formulaire des soins aux personnes âgées concernant les maladies infectieuses et nous rappelons que chez la personne âgée, l'usage des quinolones comporte un risque plus marqué d'effets indésirables au niveau de divers tissus et organes que chez les personnes plus jeunes.

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale - Partie 1 : Cornée et chambre antérieure de l'œil

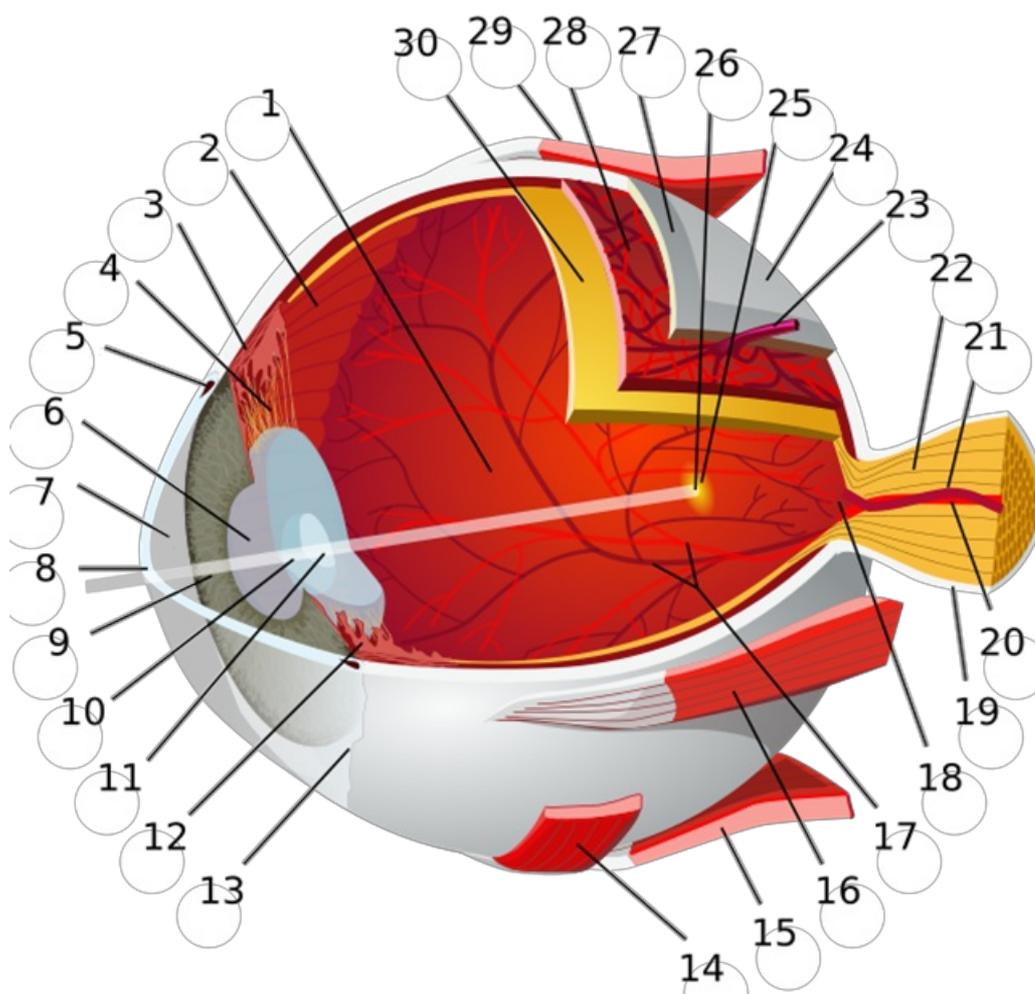
De nombreux médicaments administrés par voie orale (et exceptionnellement d'autres voies systémiques) peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste de médicaments du patient. En général, ces symptômes sont réversibles ou peuvent être traités par des médicaments ou par chirurgie. Dans quelques cas, l'atteinte ophtalmologique peut être définitive. Une surveillance régulière ou l'arrêt immédiat du traitement en cause peut s'avérer nécessaire.

Cet article est la première partie d'une série d'articles traitant des effets indésirables oculaires liés aux traitements systémiques. Cette première partie aborde les effets indésirables que peuvent avoir certains médicaments sur la cornée et la chambre antérieure de l'œil, et comment les prendre en charge.

Les classes suivantes sont abordées :

- Médicaments à effet anticholinergique
- Biphosphonates
- Amiodarone et hydroxychloroquine
- Phénothiazines
- Corticostéroïdes

☐☐☐



© « Eye-diagram no circles border » Chabacan¹

1. chambre postérieure (contenant le corps vitré), 2. ora serrata, 3. muscle ciliaire, 4. ligament suspenseur, 5. canal de Schlemm, 6. pupille, 7. **chambre antérieure (remplie d'humeur aqueuse)**, 8. **cornée**, 9. iris, 10. capsule du cristallin, 11. noyau du cristallin, 12. corps ciliaire, 13. conjonctive,

14. muscle oblique inférieur, 15. muscle droit inférieur, 16. muscle droit médial, 17. veines et artères de la rétine, 18. papille optique ou point aveugle, 19. dure-mère, 20. artère centrale de la rétine, 21. veine centrale de la rétine, 22. nerf optique, 23. veine vortiqueuse, 24. tissu conjonctif, 25. macula, 26. fovéa, 27. sclère, 28. choroïde, 29. muscle droit supérieur, 30. rétine.

Médicaments à effet anticholinergique

Voir Répertoire, Intro.6.2.3.

Effets indésirables

Les anticholinergiques et les médicaments à effet anticholinergique provoquent une relaxation des muscles ciliaires, ce qui peut entraîner des symptômes temporaires de **vision floue** résultant d'une diminution de la capacité d'accommodation².

En s'opposant à l'action du système nerveux parasympathique, les anticholinergiques diminuent la production de larmes, ce qui peut entraîner des symptômes de **sécheresse oculaire**. Voir aussi les Folia de mai 2021 : « Sécheresse oculaire d'origine médicamenteuse ».

Le risque de **glaucome aigu à angle fermé suite à une dilatation de la pupille** est majoré chez les patients ayant un glaucome connu ou présentant un risque accru de glaucome. Les médicaments à effet anticholinergique sont contre-indiqués chez ces patients³.

Stratégie de prise en charge

En cas de troubles de l'accommodation et de sécheresse oculaire, un examen ophtalmologique de routine n'est nécessaire que si les symptômes persistent après l'arrêt du traitement ou si le traitement anticholinergique ne peut pas être interrompu. Dans ce dernier cas, l'administration de larmes artificielles peut être utile en cas de sécheresse oculaire. (Voir aussi Folia de mai 2020 : « La prise en charge de la sécheresse oculaire »).

En cas de suspicion de glaucome aigu, le patient doit être immédiatement orienté vers un ophtalmologue et le médicament en cause doit être arrêté.

Bisphosphonates

Effets indésirables

Les bisphosphonates peuvent exceptionnellement entraîner des inflammations oculaires telles que :**conjonctivite, épisclérite, sclérite, kératite et uvéite**, qui sont surtout associées à une douleur et une rougeur dans l'œil quelques semaines après l'initiation du traitement. Dans de très rares cas, cela peut entraîner une **fonte sclérale progressive (ou scléromalacie perforante) et cornéenne**, résultant de la dégradation des protéines induite par certaines cellules inflammatoires².

Stratégie de prise en charge

Si une sclérite ou une kératite est suspectée, il convient de prévoir immédiatement un examen ophtalmologique et d'instaurer un traitement.

Les légers symptômes inflammatoires disparaissent souvent à l'arrêt du traitement et réapparaissent fréquemment lorsque le traitement est repris. En cas de symptômes gênants, il faut envisager d'arrêter le traitement ou d'orienter le patient vers un ophtalmologue si le traitement ne peut pas être interrompu. Dans certains cas, l'ophtalmologue instaure alors un traitement à court terme par corticostéroïdes topiques ou oraux si l'état inflammatoire est très grave².

Amiodarone et hydroxychloroquine

Effets indésirables

Aussi bien l'amiodarone que l'hydroxychloroquine peuvent provoquer des dépôts cornéens, ce qui peut entraîner une **kératopathie**. Cette pathologie est généralement asymptomatique. Certains cas sont toutefois associés à une photophobie ou des troubles visuels qui nécessitent une orientation vers un ophtalmologue.

Stratégie de prise en charge

Amiodarone :

Dans diverses sources, un bilan ophtalmologique est seulement recommandé en présence de symptômes. Dans le RCP un examen ophtalmologique régulier est conseillé, indépendamment de la présence ou de l'absence d'effets indésirables oculaires. En présence de troubles oculaires, le traitement médicamenteux sera éventuellement arrêté, en concertation avec le médecin traitant^{2,6}.

Hydroxychloroquine :

La présence d'une kératopathie ne justifie pas un examen ophtalmologique régulier, sauf en cas de perte de vision ou de symptômes visuels gênants. En cas de traitement prolongé, il est recommandé d'effectuer régulièrement un examen ophtalmologique en raison du risque accru de rétinopathie². (Voir Répertoire, 9.2.2) (Voir Folia de juin 2012 : « Atteinte de la cornée et rétinopathie avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine »)

Phénothiazines

Effets indésirables

Les phénothiazines bien que de moins en moins utilisées ont un **effet anticholinergique** et peuvent provoquer les effets indésirables abordés dans le point « Médicaments à effet anticholinergique ». A côté des phénothiazines, il y a plusieurs psychotropes (antidépresseurs et antipsychotiques) qui ont une composante anticholinergique qui exposent aux risques cités dans le premier paragraphe.

Les phénothiazines peuvent entraîner le développement d'une **kératopathie épithéliale** et, dans de très rares cas, un **œdème cornéen**⁷. Les troubles oculaires causés par l'**œdème cornéen**, tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, peuvent être permanents si le traitement n'est pas interrompu rapidement.

La kératopathie épithéliale ne provoque normalement pas de symptômes visuels et elle est réversible après l'arrêt du traitement².

Stratégie de prise en charge

En cas d'**œdème cornéen**, susceptible d'entraîner une perte de vision irréversible, le traitement doit être arrêté immédiatement. Si des symptômes visuels gênants apparaissent, il est recommandé d'orienter le patient d'urgence vers un spécialiste².

Corticostéroïdes

Effets indésirables

Dans de rares cas, les corticostéroïdes peuvent provoquer une élévation de la pression intraoculaire et un glaucome, avec un tableau clinique très similaire à celui d'un glaucome aigu : douleur oculaire, halos, nausées et vomissements. Ce risque dépend de la voie d'administration et de la posologie, et est le plus élevé en cas d'usage ophtalmique. Le risque est également majoré chez les personnes ayant un glaucome à angle ouvert connu².

Stratégie de prise en charge

Un examen ophtalmologique doit être effectué régulièrement chez les patients présentant un risque accru de glaucome à angle ouvert ou en cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes dans ou autour de l'œil. Si des problèmes oculaires surviennent pendant le traitement, il est recommandé d'orienter le patient vers un ophtalmologue.

Sources

- 1 Eye-diagram_no_circles_border. Chabacano; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram_no_circles_border.svg CC BY-SA 3.0
- 2 Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. Australian Prescriber. 2021;44(4):129. doi:10.18773/austprescr.2021.028
- 3 Y L, W B. Drug-induced acute angle closure glaucoma. Current opinion in ophthalmology. 2007;18(2):129-33. doi:10.1097/ICU.0b013e32808738d5
- 4 Ingram DV, Jaggarao NS, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. The British Journal of Ophthalmology. 1982;66(10):676. doi:10.1136/bjo.66.10.676
- 5 Hn B. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. The American journal of medicine. 1983;75(1A):25-34. doi:10.1016/0002-9343(83)91267-6

6 Nederland Z. Farmacotherapeutisch Kompas. Accessed January 18, 2022. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amiodaron>
7 S R, Jc Y. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS drugs*. 2010;24(6):501-26. doi:10.2165/11533180-000000000-00000

Martindale: The complete drug reference. Consulté pour la dernière fois le 18/01/2022.

Formulaire de soins aux personnes âgées: update du chapitre « Maladies infectieuses »

Le chapitre traitant des maladies infectieuses du formulaire de soins aux personnes âgées vient d'être mis à jour.

- Une adaptation des sélections dans diverses situations infectieuses courantes a été réalisée, en ligne avec le guide de la BAPCOG (update 2021), en tenant compte des spécificités de la personne âgée et de la méthodologie de notre formulaire : cela concerne la sinusite aigüe, l'otite moyenne aigüe, la pneumonie, la gastro-entérite aigüe, l'abcès péri-anal, la pyélonéphrite aigüe, la prostatite aigüe et l'orchi-épididymite ainsi que le vaccin contre le pneumocoque.
- À propos de la « politique face au MRSA », les informations ont été étendues aux germes multirésistants (MDRO pour *Multi Drug Resistant Organisms*), basé sur l'avis N°9277 du Conseil Supérieur de la Santé publié en 2019: « Recommandations en matière de prévention, maîtrise et prise en charge des patients porteurs de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques dans les institutions de soins ».
- La « politique face aux infections à *Clostridioides difficile* » a également été mise à jour.
- Le médecin coordonnateur et conseiller (MCC) et l'infirmier-ère responsable occupent une position centrale dans ces 2 situations.
- On y revient sur l'importance des mesures générales de prévention des infections (au moyen de divers protocoles d'usage rationnel des antibiotiques, d'hygiène des mains, d'entretien et de désinfection du matériel, des locaux et du linge ainsi que de gestion des déchets).
- Concernant les germes multi-résistants, on insiste également sur l'importance du dépistage individuel ciblé et de l'analyse régulière du risque intrinsèque à chaque institution. La prévention de la diffusion des germes multi-résistants et la gestion des situations épidémiques est également abordée.

Bon à savoir

COVID-19 : un 5ème vaccin contre la COVID-19 autorisé au niveau européen : Nuvaxovid®

Nuvaxovid® (vaccin Novavax) est le cinquième vaccin contre la COVID-19 qui a reçu une “autorisation de mise sur le marché conditionnelle” au niveau européen (EPAR Nuvaxovid®). Le CBIP ne possède pas d'information sur la mise en œuvre de ce vaccin en Belgique, et il n'y a pas d'avis du Conseil Supérieur de la Santé ni d'autres instances (situation au 20 janvier 2022). Nous y reviendrons dès qu'ils seront disponibles.

- Nuvaxovid® est un vaccin à protéines sous-unitaires et contient une protéine spike recombinante (c.-à-d. biosynthétique) du virus SARS-CoV-2. Nuvaxovid® contient un **adjuvant** : Matrix-M. Ce vaccin utilise des techniques déjà appliquées pour d'autres vaccins et diffère des vaccins contre la COVID-19 à ARNm et à vecteur, déjà disponibles (voir Répertoire, 12.1.1.15.).
- **Indication (synthèse du RCP)** : prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus.
- La **protection contre la COVID-19 et l'innocuité de Nuvaxovid®** ont été étudiées dans **deux études de phase 3** (l'une au Royaume-Uni (R.-U.)¹, l'autre aux États-Unis (E.-U.) et au Mexique²). Le variant alpha domine dans les deux études. Chez des sujets séronégatifs au moment de la vaccination, une protection de 90% a été observée contre la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR (mesurée au moins 7 jours après la deuxième injection). Des cas graves de COVID-19 ne se sont produits que dans le groupe placebo. Des réactions locales (surtout une douleur au site d'injection) et systémiques (surtout des céphalées, des myalgies, de la fatigue) étaient généralement légères à modérées et de courte durée. Elles étaient fréquentes et ont été rapportées plus fréquemment après la deuxième dose. De plus amples données sont nécessaires sur des effets indésirables rares éventuels, la durée de la protection, le besoin de boosters, l'emploi chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. Comme pour les autres vaccins contre la COVID-19, des informations plus détaillées sont nécessaires au sujet de la protection contre de nouveaux variants (actuellement Omicron).
- **Administration et posologie.** Le schéma de vaccination comporte deux injections i.m. à trois semaines d'intervalle. Un flacon intact (10 doses) de Nuvaxovid® peut être conservé pendant 9 mois entre +2° et +8°C.

Sources spécifiques

1. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2021; 385:1172-83 DOI: 10.1056/NEJMoa2107659
2. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. NEJM, online 15/12/21 DOI: 10.1056/NEJMoa2116185

Informations récentes janvier 2022: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée

- glycopyrronium sirop

Nouveautés en oncologie

- bélantamab mafodotine

Nouvelles indications

- baricitinib et upadacitinib
- vaccin Pfizer contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

Nouvelles formes

- védolizumab s.c.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- chloramphénicol
- ergotamine + caféine suppositoires
- framycétine
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30
- piracetam perfusion i.v.
- saquinavir
- ticagrélor 60 mg
- vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent

Autres modifications

- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

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

Les infos récentes de ce mois de janvier 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 décembre 2021. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de février.

Nouveautés en médecine spécialisée

glycopyrronium sirop (Sialanar®)

Le **glycopyrronium sirop** (Sialanar®, chapitre 17.4.4.) a pour indication le traitement symptomatique de la sialorrhée sévère chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques (synthèse du RCP). Il s'agit d'un anticholinergique qui existait déjà sous forme de poudre et de solution à inhaler (voir 4.1), et sous forme injectable en anesthésie (voir 18.1.6). Dans les troubles neurologiques entraînant une hypersalivation par défaut de déglutition, d'autres traitements sont parfois utilisés *off label* (p.ex. toxine botulique, autres anticholinergiques). Le glycopyrronium n'a pas été comparé à ces traitements. Il expose à des effets indésirables anticholinergiques très fréquents qui justifient de le réserver aux situations sévères, par intermittence et à court terme.

Nouveautés en oncologie

bélantamab mafodotine (Blenrep®▼)

Le **bélantamab mafodotine** (Blenrep®▼, chapitre 13.2.1.), médicament orphelin, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal humanisé conjugué à un inhibiteur des microtubules qui a pour indication le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression malgré au moins quatre traitements antérieurs et réfractaires à certains autres traitements (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Le bélantamab mafodotine expose principalement à des effets indésirables oculaires très fréquents.

Nouvelles indications

baricitinib (Olumiant®) et upadacitinib (Rinvoq®▼)

Le **baricitinib (Olumiant®)**, chapitre 12.3.2.5.) et l'**upadacitinib (Rinvoq®▼)**, chapitre 12.3.2.5.), deux inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK), initialement indiqués pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont maintenant approuvés pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes (baricitinib) et chez les adultes et adolescents (upadacitinib) (synthèse du RCP)^{7,8}. Selon les auteurs d'une publication parue dans *The Lancet*⁹, les inhibiteurs de JAK pourraient être une option chez des patients en crise aiguë, où un contrôle rapide est nécessaire. Update 16/02/22 : L'upadacitinib (30 mg) s'est montré supérieur au dupilumab chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et candidats à un traitement systémique [71,0 % vs 61,1 % des patients ont atteint un score EASI75 (amélioration de 75 % de l'indice de surface et de gravité de l'eczéma) à la semaine 16 ; p=0,006 ; n=692]^{9b}. Les inhibiteurs de JAK présentent l'avantage d'une administration orale mais ils exposent le patient à des effets indésirables fréquents et/ou potentiellement graves (i.e. infections graves, cancer cutané non mélanique, thromboembolie). Aucun élément nouveau concernant leur profil de sécurité n'a été apporté par les essais dans la dermatite atopique (voir chapitre 12.3.2.5.).¹⁰

Le vaccin Pfizer (Comirnaty®▼) contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

Le vaccin Pfizer (Comirnaty®▼, chapitre 12.1.1.15.) contre la COVID-19 est autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans (EMA, 26/11/21; EPAR Comirnaty). La quantité d'ARNm dans le vaccin pour les enfants de 5 à 11 ans (10 µg) est inférieure à la quantité présente dans le vaccin pour les sujets de 12 ans et plus (30 µg).

- Pour plus de détails, voir Folia de janvier 2022.
- **Schéma de vaccination** : 2 injections à 3 semaines d'intervalle. Selon le RCP, une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez des sujets gravement immunodéficients.
- **Étude de phase 2/3 chez les enfants de 5 à 11 ans** (menée en juin 2021, NEJM¹¹) : le vaccin a induit une bonne réponse immunitaire et a apporté une protection de 90,7% contre la COVID-19 symptomatique. Aucun cas grave de COVID-19 n'a été rapporté dans l'étude. Les réactions locales (surtout une douleur au site d'injection) et systémiques (surtout des céphalées et de la fatigue) étaient généralement légères à modérées et duraient de 1 à 2 jours. L'étude ne permet pas de détecter des effets indésirables rares.
- **Recommandations belges sur la vaccination des enfants de 5 à 11 ans** : tant le Conseil Supérieur de la Santé que le Comité consultatif de Bioéthique **recommandent fortement la vaccination des enfants de 5 à 11 ans présentant des comorbidités (maladies sous-jacentes)**. Le CSS recommande également la vaccination des enfants ayant des contacts rapprochés avec des personnes à risque élevé. Pour les enfants de 5 à 11 ans sans comorbidités, le CSS estime que la vaccination peut être "proposée", et doit s'effectuer "sur une base individuelle et volontaire par l'enfant, les parents ou le tuteur légal de l'enfant".

Nouvelles formes

védolizumab s.c. (Entyvio®)

Le **védolizumab (Entyvio®)**, chapitre 12.3.2.6.6.), un anticorps monoclonal anti-intégrine utilisé dans certaines formes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, est maintenant disponible hors délivrance hospitalière en solution pour **injection sous-cutanée** (seringues et stylos). Il était auparavant uniquement disponible en solution pour perfusion i.v., en usage hospitalier. Les seringues et stylos sont indiqués en traitement d'entretien chez les patients ayant déjà reçu deux perfusions i.v. de védolizumab. Ils sont plus pratiques pour le patient et permettent une utilisation par le patient lui-même hors de l'hôpital.

Le profil de sécurité est similaire à celui observée chez les patients ayant reçu du védolizumab par voie i.v., à l'exception de réactions au site d'injection plus fréquentes en cas d'administration sous-cutanée (environ 5% des patients). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont : rhinopharyngite, céphalée et arthralgie. Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$) sont : infections, paresthésie, hypertension, hémorroïdes, abcès et fissure anale, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, sueurs nocturnes, affections musculosquelettiques et pyrexie.

Les signes d'infections doivent être surveillés avant, pendant et après le traitement au védolizumab.

La posologie recommandée est d'une injection toute les deux semaines.¹²

Cout : environ 460 €/ injection, remboursé en

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique

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

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

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

chloramphénicol (Chloramphénicol Thea®)

Le **chloramphénicol** sous forme de **collyre (Chloramphénicol Thea®**, chapitre 16.1.2.) est retiré du marché. Selon la BAPCOC, le chloramphénicol était un anti-infectieux ophtalmique de premier choix pour le traitement des conjonctivites, lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire. Le gel oculaire d'acide fusidique est proposé comme alternative de première intention au chloramphénicol (voir chapitre 11.5.7.1.2.).

ergotamine + caféine suppositoires (Cafergot®)

L'association d'**ergotamine** et de **caféine** en **suppositoires (Cafergot®** , chapitre 10.9.1.2.) est retirée du marché. Seuls les comprimés sont encore disponibles. Cette association n'est pas à recommander. Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque négatif en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables. En cas de crise migraineuse aiguë sévère associée à des nausées importantes, des triptans sont disponibles sous formes orodispersibles, sous-cutanées ou nasales.

framycétine (Soframycine®)

La **framycétine (Soframycine®**, chapitre 17.3.2.4.), un antibiotique à usage nasal, est retirée du marché. L'utilité des antibiotiques par voie nasale pour la rhinite est fortement mise en doute. De plus, l'utilisation de framycétine était à déconseiller en raison du risque de réactions anaphylactiques.

insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70®)

L'association d'**insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70®** , chapitre 5.1.1.5.2.), un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide et le même analogue fixé à la protamine pour en allonger la durée d'action n'est plus commercialisée. Les associations dans un rapport 30 + 70 (NovoMix 30®) et 50 + 50 (NovoMix 50®) restent disponibles. Pour plus d'information sur les analogues insuliniques voir Folia juillet 2019.

piracétam perfusion i.v. (Nootropil®)

Le **piracétam perfusion i.v. (Nootropil®** , chapitre 1.10.) est retiré du marché mais les formes pour injections i.v. et orales restent disponibles. Il n'est pas prouvé que le piracétam ait un effet cliniquement pertinent.

saquinavir (Invirase®)

Le **saquinavir (Invirase®**, chapitre 11.4.3.2.), un inhibiteur de la protéase virale du VIH, n'est plus disponible depuis janvier 2022. Il existe de nombreux autres inhibiteurs de la protéase virale du VIH, en monothérapie ou en association, sur le marché belge.

ticagrélol (Brilique®) 60 mg

Les comprimés de **60 mg de ticagrélol (Brilique® 60 mg**, chapitre 2.1.1.2.2.) ne sont plus disponibles. Administré à 60 mg deux fois par jour, le ticagrélol en association à l'acide acétylsalicylique avait pour indication la prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à risque thrombo-embolique élevé. Il n'y a plus de forme pharmaceutique adaptée à cette indication. Etant donné le risque hémorragique important mentionné dans certaines études, pour les patients prenant actuellement le ticagrélol 60 mg, la nécessité du double traitement antiplaquettaire (DTAP) devrait être réévaluée en premier lieu, en concertation avec le spécialiste. Si un traitement antithrombotique supplémentaire à l'acide acétylsalicylique doit être maintenu, le clopidogrel ou le rivaroxaban à

faible dose (voir aussi Folia de mai 2020) pourraient être des alternatives.

En cas de syndrome coronarien aigu, le ticagrélol est administré à 90 mg, deux fois par jour durant 12 mois, en association à l'acide acétylsalicylique. Les comprimés à 90 mg de ticagrélol restent disponibles.

vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent (Synflorix®)

Le **vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent** (PCV10) (**Synflorix®**, chapitre 12.1.2.6.), ne sera plus commercialisé à partir du 31/12/2021. Le PCV10 était autorisé uniquement pour une utilisation chez les nourrissons et les enfants. Chez les nourrissons et les enfants, le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) est actuellement utilisé (Chapitre 12.1.2.6.). Voir aussi avis 9519 du CSS.

Autres modifications

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 :

- Contraceptifs hormonaux combinés : risque de thromboembolie : réévaluation (Mise à jour de décembre 2021)
- Dienobel®, Serisima® Continu et Oedien® (diénogest/éthinyloestradiol) : il y a lieu d'être attentif au risque légèrement accru de thromboembolie veineuse (TEV) chez la femme qui utilise un contraceptif hormonal combiné (CHC) à base de diénogest/éthinyloestradiol, par comparaison avec les CHC contenant du lévonorgestrel/éthinyloestradiol dont le risque est plus faible.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- L'aprémilast (Otezla® , chapitre 12.3.2.6.2.) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (medical need).
- Le Tecartus® (autologous anti-CD19 CD3+ cells (CAR+ viable T cells)), non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (compassionate use).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : [aprémilast](#), [Tecartus®](#).

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 7 janvier 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 13-01-2022
- Martindale, consulté la dernière fois le 7 janvier 2022

Sources spécifiques

- 1 Sialanar®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Glycopyrronium (Sialanar®) et sialorrhée due à des troubles neurologiques. La Revue Prescrire. Août 2019. 39(430) :573-2.
- 3 Blenrep®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 4 Bêlantamab mafodotine (Blenrep®) et myélome multiple après échec de plusieurs chimiothérapies. La Revue Prescrire juillet 2021. 41(453) : 497-8

5 Olumiant®, Résumé des Caractéristiques du Produit

6 Rinvoq® Résumé des Caractéristiques du Produit

7 Thyssen JP and Thomsen SF, Treatment of atopic dermatitis with biologics and Janus kinase inhibitors, *The Lancet* June 2021, 397(10290): 2126-2128. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00717-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00717-0)

8 Baricitinib (Olumiant®) et eczéma atopique chez les adultes, *La Revue Prescrire*, décembre 2021, 41(458) :892-3

9 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022; 386:35-46
DOI: 10.1056/NEJMoa2116298

9b Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al., Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023

10 Entyvio®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Effets indésirables des quinolones : état de la question

Introduction

Les quinolones sont le groupe le plus récent parmi les antibiotiques. Elles ont un large spectre d'activité et sont dès lors extrêmement utiles dans certaines infections graves. Comme elles peuvent constituer une alternative orale aux antibiotiques intraveineux, on insiste souvent sur l'importance de limiter leur utilisation dans les infections moins graves et ainsi lutter contre les résistances en augmentation.

Une autre raison de limiter leur utilisation est la survenue d'effets indésirables potentiellement graves. Un article récent publié dans *Australian Prescriber*¹ fait le point sur les données disponibles concernant les principaux **effets indésirables** des quinolones. Le texte ci-dessous est basé sur cet article et est complété le cas échéant par des informations issues du Répertoire, d'articles des Folia antérieurs ou des RCP.²

Tendinopathies

Le risque de tendinopathies est bien connu avec les quinolones. Le risque de **tendinite** et de **rupture (surtout du tendon d'Achille)** est 2 à 4 fois supérieur chez les patients traités par rapport aux patients non traités par quinolone. L'incidence est estimée à 2 % chez les personnes de plus de 65 ans (par rapport à une incidence de base de 0,9 % dans la population générale).

Les tendinopathies apparaissent généralement dans le mois suivant le début du traitement et sont souvent d'apparition rapide (douleur importante et soudaine). Ces tendinopathies peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement mais aussi apparaître jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En cas de suspicion de tendinopathie, il convient d'arrêter immédiatement le traitement.

Dans 90 pour cent des cas, le patient guérit spontanément dans le mois suivant l'arrêt de la quinolone; chez les autres patients, des séquelles (douleur, mobilité réduite) peuvent être observées à long terme.

Les principaux facteurs de risque sont un âge avancé et la prise concomitante de corticoïdes (risque augmenté jusqu'à 14 fois selon les études). Le mécanisme à l'origine des tendinopathies est mal connu.

Anévrisme et dissection de l'aorte

Certaines études suggèrent un risque accru d'**atteinte aortique (anévrisme et dissection)**. Les données des différentes études ne sont cependant pas univoques, et il faut tenir compte de variables confondantes (*confounding factors*). A la demande de l'agence européenne des médicaments (EMA), le risque d'**atteinte des valves cardiaques (et les facteurs de risque)** ont été ajoutés dans le RCP des quinolones [voir Folia novembre 2020]. En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin dans un service d'urgence.

Neuropathie périphérique

De nombreuses études observationnelles suggèrent que les quinolones augmentent le risque de **neuropathie périphérique**. Le risque reste cependant très faible.

Les facteurs de risque sont : BMI élevé, amyloïdose, abus d'alcool, zona et syndrome de Sjögren.

Le mécanisme n'est pas connu.

En cas d'apparition de symptômes de neuropathie (p.ex. douleur, sensation de brûlure, picotements, sensation de faiblesse), le traitement doit être arrêté immédiatement, car la neuropathie peut devenir irréversible en cas de poursuite du traitement. Selon l'ouvrage de référence « Martindale », des cas irréversibles de paresthésie et de neuropathie ont été rapportés.

Allongement de l'intervalle QT et arythmies cardiaques

Le risque absolu de **torsades de pointes** avec les quinolones est faible (de l'ordre de 160 arythmies graves additionnelles par 1 000 000 de traitements par antibiotique) mais **ce risque augmente** en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et en cas de prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT [voir Répertoire Intro 6.2.2. pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT]. Le risque est surtout présent avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux banals tels que nausées, vomissements, diarrhée et troubles du goût sont très fréquents avec les quinolones (incidence jusqu'à 20 %). Il existe aussi un risque d'**infection par *Clostridium difficile*** [voir aussi Folia mai 2017 pour les

diarrhées d'origine médicamenteuse] et de **troubles hépatiques** (augmentation des transaminases et très rarement hépatotoxicité grave avec insuffisance hépatique aiguë).

Hyperglycémie ou hypoglycémie

Selon des études observationnelles, une augmentation du risque d'hyperglycémie et d'hypoglycémie a été rapportée avec les quinolones. Il s'agit cependant d'un effet indésirable rare. Dans les *Folia* d'octobre 2018 on mentionnait déjà ceci: « Des cas d'hypoglycémie, mais aussi d'hyperglycémie, ont en effet été très rarement décrits avec les différentes quinolones, aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques (incidence estimée de 0,1 % à moins de 0,01 %). Les cas d'hypoglycémie ont surtout été décrits chez des patients âgés, des diabétiques traités par hypoglycémiant et des patients dont la fonction rénale était réduite ».

Effets indésirables neuropsychiatriques

Des effets indésirables **neuropsychiatriques** (agitation, tremblements, hallucinations, psychose, convulsions) ont été rapportés avec les quinolones. Selon le RCP, ces effets indésirables sont rares ou très rares, et des manifestations psychiatriques peuvent déjà survenir après la première administration. Les réactions psychotiques ou dépressives peuvent dans de très rares cas induire des pensées ou des comportements suicidaires.

Addendum (février 2023) : Dans une étude rétrospective américaine menée à grande échelle, l'initiation d'une quinolone n'a pas été associée à une augmentation du risque d'hospitalisation ou de visite aux urgences pour suicidalité, par rapport à l'azithromycine ou au co-trimoxazole³.

Décollement de la rétine (pas confirmé)

Une étude canadienne a rapporté un risque accru de décollement de la rétine chez des patients sous quinolone mais ce risque n'a pas été confirmé dans les études et méta-analyses plus récentes.

Conclusion

Bien qu'ils soient rares, il est important de tenir compte des effets indésirables potentiellement graves des quinolones : tendinopathie, atteinte de l'aorte, neuropathie, arythmie, hypoglycémie ou hyperglycémie. Les auteurs de l'article dans *Australian Prescriber* recommandent d'**être attentif aux effets indésirables des quinolones** et d'**arrêter immédiatement le traitement** en cas d'apparition de symptômes évocateurs : notamment en cas de douleur tendineuse ou de douleur abdominale, thoracique ou dorsale (pouvant évoquer une atteinte aortique).

Commentaire du CBIP

Les effets indésirables des quinolones **confirment la position du CBIP dans la section « Positionnement » du Répertoire (chapitre 11.1.5.)** : « *En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants, il est important de limiter l'utilisation des quinolones, comme le préconise également l'Agence européenne des médicaments (EMA).*»

Sources spécifiques

1 Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Australian Prescriber* 2021;44: 161-164 (doi.org/10.18773/austprescr.2021.035)

2 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), dernière consultation le 20/1/22

3 Wang J, Gagne J et al. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. *BMJ* 2022;379:e069931 ([doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069931](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069931))

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.