FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2023

FOCUS

Antibioprophylaxie de l'endocardite en cas d'intervention dentaire : nouvelles données

Une étude de cohorte montre une association entre l'incidence des endocardites et les actes dentaires invasifs dans des groupes à haut risque, ainsi qu'une réduction de l'incidence des endocardites après l'utilisation d'une antibioprophylaxie.

Symptômes persistants après une infection COVID : existe-t-il des options thérapeutiques ?

La capacité à prévenir ou à guérir le COVID long n'a encore été démontrée pour aucun médicament ni aucun vaccin contre le COVID-19. Des recherches approfondies sont nécessaires.

Voyages: mal des transports

Lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes, les antihistaminiques H_1 sédatifs sont une option en cas de mal des transports (mal du voyage), après évaluation du rapport bénéfice/risque. Chez l'enfant, ils ne doivent être utilisés qu'exceptionnellement, et jamais avant l'âge de 2 ans.

LU POUR VOUS

Sodium dans les médicaments: risques cardiovasculaires ?

Certains médicaments, notamment les formes effervescentes, contiennent une quantité significative de sodium. Quel impact ont ces médicaments sur les événements cardiovasculaires et la mortalité chez les patients souffrant ou non d'hypertension ?

80+

Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: mises à jour dans le chapitre "Système nerveux" et "Douleur et fièvre"

La rédaction du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées a modifié les médicaments sélectionnés pour les troubles anxieux généralisés, les troubles dépressifs et les douleurs neuropathiques.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne
- mométasone + olopatadine (Ryaltris®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®)

Nouveautés en oncologie
- asciminib (Scemblix®▼)

Nouvelles indications
- dulaglutide (Trulicity®)
- dupilumab (Dupixent®)

Remboursements

- abrocitinib (Cibinqo®▼)
- tofacitinib sirop (Xeljanz®)

Arrêts de commercialisation

- isradipine (Lomir®)

PHARMACOVIGILANCE

Inhibition de la lactation d'origine médicamenteuse

Certains médicaments peuvent inhiber la lactation. Si l'on suspecte une diminution de la production de lait, il est recommandé d'envisager, parmi les causes possibles, une origine médicamenteuse.

Focus

Antibioprophylaxie de l'endocardite en cas d'intervention dentaire : nouvelles données

Message clé

Une étude de cohorte rétrospective américaine montre une association temporelle entre l'incidence des endocardites infectieuses et les actes dentaires invasifs dans des groupes à haut risque (c'est à dire les patients avec une prothèse valvulaire, les patients avec un antécédent d'endocardite infectieuse ou avec une cardiopathie congénitale)[1].
L'utilisation d'une antibioprophylaxie (principalement l'amoxicilline) dans ces groupes à haut risque est associée à une réduction de l'incidence des endocardites infectieuses consécutives à une intervention invasive. Par intervention invasive on entend des actes dentaires qui provoquent un saignement suite à une manipulation de la gencive, une effraction de la muqueuse orale ou de la région périapicale de la dent (p.ex. détartage sous-gingival, élévation de lambeau, chirurgie parodontale ou endodontique et extraction).
L'étude soutient les recommandations de la *European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*American Heart Association* (AHA), ainsi que les recommandations belges du KCE (2020) et de la BAPCOC[2-5].

En quoi cette étude est-elle importante ?

Les personnes souffrant de certaines cardiopathies structurelles présentent un risque plus élevé d'endocardite infectieuse.
L'hypothèse d'un lien de causalité entre les actes dentaires invasifs et l'endocardite infectieuse à streptocoques est évoquée depuis longtemps, mais ce lien n'a pas été confirmé jusqu'à présent.
Les actes bucco-dentaires (brossage des dents, utilisation de fil dentaire, mastication, etc.) qui, s'ils provoquent un saignement, exposent à des bactériémies répétées jouent probablement un rôle beaucoup plus important dans le mécanisme d'apparition de l'endocardite infectieuse. Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale par le brossage quotidien et un suivi dentaire régulier (au moins annuel), est donc très important pour réduire le degré de bactériémie dû aux actes de la vie quotidienne.

L'utilité d'une antibiothérapie prophylactique chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse en cas d'une intervention chirurgicale dentaire fait débat depuis longtemps. Jusqu'à récemment, aucune étude clinique n'avait évalué l'efficacité de l'antibiothérapie en prévention de l'endocardite infectieuse. Ce qui explique les avis divergents émis dans les divers guidelines. Dans les guidelines britanniques par exemple (NICE, 2015), l'administration d'une antibiothérapie prophylactique n'est plus recommandée[2], contrairement aux guidelines de l'AHA (2007), de l'ESC (2015), et du KCE, qui envisagent toujours une prophylaxie en cas de procédures dentaires invasives chez des patients à haut risque[3,4]. Le guide BAPCOC fait référence au rapport du KCE de 2020[5].

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis, qui a récemment été publiée, vise à évaluer si les endocardites infectieuses surviennent plus fréquemment après un acte dentaire invasif dans les groupes à haut risque et si cette incidence peut être réduite par une antibioprophylaxie.

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée aux États-Unis, incluant près de 8 millions de patients assurés. Ont été inclus dans l'étude tous les participants âgés de plus de 18 ans et documentés depuis plus de 16 mois dans les bases de données étudiées (janvier 2000 à août 2015)[1].

Les participants ont été classés selon leur niveau de risque - élevé ou modéré - d'endocardite infectieuse, en s'appuyant sur les guidelines de l'AHA.

Une analyse de type « case-crossover » a été réalisée pour comparer l'exposition aux actes dentaires « invasifs », « intermédiaires » et « non invasifs » au cours des 30 jours précédant l'endocardite infectieuse (période « cas »), à celle au cours des 16 mois précédents (période « contrôle »).
Voir + Plus d'infos pour la définition des actes dentaires.
Les chercheurs ont comparé l'incidence des endocardites infectieuses après un acte dentaire invasif ou intermédiaire à l'incidence des endocardites infectieuses après un acte dentaire non invasif.

Les chercheurs ont également comparé l'incidence des endocardites infectieuses dans les 30 jours suivant l'intervention dentaire, avec ou sans antibioprophylaxie.

Résultats en bref

Contrairement à ce qui aurait été attendu sur base des recommandations en vigueur :

- Peu d'antibiotiques ont été prescrits dans le groupe à haut risque (32,6%), même en cas d'exposition à des actes invasifs tels qu'une extraction dentaire (34,6%).
- Une antibioprophylaxie était parfois prescrite dans le groupe à risque modéré (9,6%) avant un acte dentaire invasif.

Le risque de présenter une endocardite infectieuse était le plus élevé dans les 4 semaines suivant un acte dentaire invasif, en particulier dans le groupe à haut risque où l'on observe un risque deux fois plus important, et un risque dix fois plus important après une extraction dentaire (voir "+ Plus d'infos").
L'antibioprophylaxie (principalement avec l'amoxicilline) était associée à une réduction significative de l'incidence des endocardites infectieuses : globalement une réduction de moitié, et en contexte post-extraction dentaire, l'incidence était 8 x moins importante.

Limites de l'étude

- L'endocardite infectieuse est une maladie rare. Malgré le grand nombre de patients inclus, le nombre de cas d'endocardite dans l'étude reste donc assez faible. Au total, 3 774 hospitalisations pour endocardite ont été recensées sur une période de 16 ans parmi les 8 millions de patients.
  À titre de comparaison : l'incidence de l'endocardite infectieuse est estimée autour de 2 à 10 cas par 100 000 habitants par an[6].
  Le faible nombre d'endocardites infectieuses peut s'expliquer en partie par le fait que l'étude incluait seulement des patients assurés et ne concernait donc qu'une partie sélectionnée de la population américaine.
- Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui ne permet pas d'établir un lien de causalité, mais seulement des relations d'association.

Commentaires du CBIP

- Certains actes bucco-dentaires tels que le brossage des dents, l'utilisation de fil dentaire et la mastication peuvent exposer à des bactériémies répétées, en particulier en cas de mauvaise hygiène bucco-dentaire et de saignements associés. Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale, par exemple un brossage des dents quotidien et un suivi dentaire régulier (au moins une fois par an), est donc très important pour réduire le degré de bactériémie dû aux actes de la vie quotidienne.
- Cette étude de cohorte rétrospective montre une association entre endocardite infectieuse et extractions dentaires et chirurgies orales dans les groupes à haut risque.
- Les résultats de l'étude montrent que l'antibioprophylaxie réduit le risque d'endocardite infectieuse dans ces groupes à haut risque. Il faut toutefois tenir compte de la très faible incidence des endocardites infectieuses consécutives à une intervention dentaire. Le bénéfice escompté doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables lié à l'antibiothérapie.
- La décision d'initier ou non une antibioprophylaxie est prise de préférence en concertation avec le cardiologue et le dentiste traitant. Le rapport du KCE (2020) propose des recommandations quant au choix de l'antibiotique.

Sources

1 Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. J Am Coll Cardiol. 2022;80(11):1029-1041. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.030

2 Prophylaxis against infective endocarditis. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 2015.

3 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [published correction appears in Circulation. 2007 Oct 9;116(15):e376-7]. Circulation. 2007;116(15):1736-1754. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095

4 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319

5 Synthese “Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartsenpraktijk”KCE REPORT 332A 2020.

6 Khan O, Shafi AM, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review*Open Heart*. 2016;3(2):e000498. Published 2016 Aug 25. doi:10.1136/openhrt-2016-000498

Focus

Symptômes persistants après une infection COVID : existe-t-il des options thérapeutiques ?

Ces dernières années, le traitement de l'infection aiguë par le COVID-19 a fait l'objet de toutes les attentions. Très vite, il est apparu qu'un important groupe de patients avait des symptômes persistants après une phase aiguë de l'infection. Ce tableau clinique est connu sous le nom de COVID long (parfois aussi appelé syndrome COVID chronique ou syndrome post-COVID-19).
Divers médicaments sont à l'étude pour la prévention ou le traitement du COVID long. Nous assistons également à la publication d'études examinant l'effet préventif de la vaccination contre le COVID-19 sur la survenue d'un COVID long et l'effet de la vaccination chez des personnes qui souffrent déjà du COVID long. À ce jour, il n'existe pas d'approche médicale ayant une efficacité prouvée dans le traitement ou la prévention du COVID long.

Qu'est-ce que le COVID long et quelle est sa fréquence ?

Selon la définition du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), le COVID long (ou syndrome COVID chronique ou syndrome post-COVID-19) se caractérise par un ou plusieurs symptômes qui se développent pendant ou jusqu'à 3 mois après une infection aiguë par le COVID-19, qui persistent pendant au moins 3 mois et qui ne peuvent s'expliquer par une autre affection[1].
La prévalence du COVID long est difficile à déterminer dans les études, compte tenu de l'utilisation de différentes définitions et de l'absence de critères généralement acceptés pour le diagnostic. Il est dès lors compliqué de faire la distinction avec d'autres syndromes post-viraux ou d'autres affections aux symptômes similaires. En outre ces études sont de nature observationnelle et la majorité n'ont pas de groupe témoin.

Une étude belge (COVIMPACT de Sciensano) évalue également la prévalence et l'impact du COVID long dans la population générale. D'après les définitions du COVID long appliquées par Sciensano, 47 % des participants (n = 2 092) font encore état d'au moins un symptôme lié à leur infection après 3 mois, et 32 % en font encore état après 6 mois. 33 % des participants atteints d'un COVID long déclaraient ne pas encore être totalement rétablis de l'infection après 3 mois, ce chiffre s'élevant encore à 26 % après 6 mois. Il n'est toutefois pas possible d'établir une relation causale entre une infection COVID-19 et le COVID long en raison de la conception observationnelle de l'étude. (Sciensano, Résultats du suivi à 3 et 6 mois après l'infection, juin 2022). Cette étude évalue des patients infectés par COVID-19 entre le 30/04/2021 et le 22/01/2021. Elle ne concerne donc pas les infections par les variants actuels[2].
Le guide de pratique clinique du NICE (mis à jour en novembre 2022) mentionne des études concluant à des chiffres de prévalence similaires à ceux de cette étude belge. Il est important de noter que toutes ces études présentent un risque élevé de biais et concernent presque toujours des infections par des variants non actuels[1].

Prévention du COVID long

Il existe différentes hypothèses sur le traitement du COVID long, dont l'une selon laquelle un traitement de la phase aiguë du COVID-19 pourrait prévenir le COVID long. L'hypothèse est qu'un traitement administré pendant la phase aiguë de l'infection COVID-19 réduit le risque de persistance virale et/ou d'inflammation persistante et, de ce fait, le risque de COVID long. Les recherches dans le domaine ciblent entre autres des **antiviraux** (e.a. nirmatrelvir+ritonavir). Dans une étude observationnelle récente, le nirmatrelvir (en association avec le ritonavir) a réduit le risque de COVID long lorsqu'il était administré dans les 5 jours après un test SARS-CoV-2 positif. L'incidence après 180 jours était de 12,99 % (IC à 95% de 12,52 à 13,49) dans le groupe nirmatrelvir et de 17,51% (IC à 95% de 17,08 à 17,94) dans le groupe témoin[3].
Faute de publications d'autres études cliniques bien conçues , aucune preuve convaincante n'étaye actuellement cette hypothèse[4].

Les études examinant l'effet préventif d'une **vaccination contre le COVID-19** sur la survenue d'un COVID long donnent des résultats contradictoires. Quelques études observationnelles montrent un risque moindre de COVID long chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés. Mais l'effet varie très fortement d'une étude à l'autre et la nature observationnelle de ces études (et le risque inhérent de biais et de facteurs de confusion non corrigés) empêche de tirer la moindre conclusion quant aux liens de causalité. La plupart des études ont été menées avant l'apparition du variant Omicron (cf. plus d'infos)[4-6].

Traitement du COVID long

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux, plus qu'un traitement symptomatique, pour le COVID long.

Le plus souvent, le COVID long fait l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire impliquant différents prestataires de soins : kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicien(ne), logopède et/ou psychologue. Pour l'heure, ce conseil de prise en charge pluridisciplinaire repose presque exclusivement sur des avis d'experts.

En Belgique, le médecin généraliste peut démarrer un trajet de soins « post-COVID-19 » et établir un plan de traitement en concertation avec les autres prestataires de soins et avec le patient sur la base de la symptomatologie (+ plus d'infos) : pour tout complément d'information, voir le site web de l'INAMI.

Médicaments en cours d'étude

Pour un certain nombre de médicaments (dont des **corticostéroïdes**, des **antihistaminiques** et la **naltrexone**) des études suggèrent un résultat positif dans le traitement du COVID long. Cependant, les études en question sont de conception observationnelle, de trop petite échelle et/ou sans groupe témoin. Des recherches complémentaires sont donc nécessaires pour pouvoir se prononcer sur l'effet de ces médicaments[4].

L'effet d'une **vaccination contre le COVID-19** sur des patients atteints de COVID long a également fait l'objet d'études publiées[4-6]. Mais toutes étaient de conception observationnelle et toutes ont été menées avant l'apparition du variant Omicron. Certaines études, mais pas toutes, suggèrent un avantage (de taille très variable : cf. plus d'infos) de la vaccination sur l'évolution du COVID long, mais le risque de biais est grand et il y a eu peu de correction pour les éventuels facteurs de confusion.
Le guide de pratique clinique du NICE (mis à jour en novembre 2022) considère que les données probantes concernant l'innocuité et l'efficacité d'une vaccination contre le COVID-19 dans le traitement du COVID long sont insuffisantes. Faute de preuves d'efficacité, le NICE n'émet pas de recommandation positive, concernant la vaccination anti-COVID-19 chez les personnes qui présentent des effets à long terme après une infection aiguë par le COVID-19[1].

Conclusion du CBIP

Le COVID long est un syndrome caractérisé par la persistance de symptômes jusqu'à 3 mois après une infection aiguë par le COVID-19. Des études sont actuellement en cours sur le traitement tant préventif que curatif du COVID long, jusqu'à présent sans effet démontré. Des études cliniques solides sont nécessaires pour déterminer l'effet et la place des stratégies de prévention et des traitements proposés.

Sources générales

1 NICE COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. November 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 en https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742

2 Sciensano. COVIMPACT - Long COVID en de fysieke, mentale en sociale gevolgen. Website Sciensano en website https://www.health.belgium.be/nl.

3 Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. JAMA Intern Med. 2023;e230743. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743

4 Nederlandse "Instituut Verantwoord Medicijngebruik" (IVM): Coronanieuws 3 februari (journaal en PDF) en Coronanieuws 3 maart 23 (journaal en PDF)

5 Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. BMJ Med. 2023;2(1):e000385. Published 2023 Feb 1. doi:10.1136/bmjmed-2022-000385

6 Francis Edwards, Fergus W. Hamilton. Editorial. Impact of covid-19 vaccination on long covid. Some beneficial effects are likely but estimating the size of the effect currently remains a challenge. BMJ Med. 2023;2:e000470. Published 2023 Feb 28. doi:10.1136/bmjmed-2022-000470

Focus

Voyages: mal des transports

Lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes, les **antihistaminiques H_1 sédatifs** sont une option en prévention pour les personnes sensibles au mal des transports (mal du voyage). Ils ne doivent être utilisés qu'exceptionnellement chez l'enfant : en cas de plaintes sévères, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes, et toujours d'abord à l'essai. Ils ne peuvent pas être administrés à des enfants de moins de 2 ans. La **scopolamine transdermique** (non disponible en Belgique) est une option chez l'adulte pour les voyages de longue durée.
Les bénéfices de ces médicaments doivent toujours être mis en balance avec leurs **effets indésirables**, surtout la sédation et les effets anticholinergiques.
Le **gingembre** (disponible sous forme de complément alimentaire mais pas comme spécialité) est parfois proposé dans le mal des transports, mais les preuves disponibles ne permettent pas de se prononcer sur son efficacité.

Le mal des transports se caractérise par des nausées et des vomissements, mais aussi des vertiges, de la pâleur et de la transpiration. Il peut parfois s'accompagner de bâillements, de céphalées, d'une perte de concentration et de somnolence. [1] La sensibilité au mal des transports diminue lors de l'exposition régulière à des situations qui déclenchent le mal des transports, et diminue aussi avec l'âge (l'incidence étant la plus élevée entre l'âge de 2 et 12 ans). [1]

Cet article est une mise à jour de notre article paru dans les Folia de mai 2019. Nous tenons compte du guideline du NHG sur la prise en charge du mal des transports (*NHG-Behandelrichtlijn "Reisziekte"*), et de la revue Cochrane sur les antihistaminiques H_1 dans le mal des transports, parue en 2022.

Informer le patient et donner des conseils non médicamenteux

Selon le guideline du NHG sur le mal des transports, l'information et les conseils non médicamenteux ont toujours la préférence par rapport aux médicaments, **surtout chez les enfants**.[1]

Les médicaments dans le mal des transports

Antihistaminiques H_1 sédatifs

Adultes

Une revue Cochrane (2022) montre que **l'emploi préventif d'antihistaminiques H_1 sédatifs** réduit le risque de mal des transports d'un peu moins de la moitié chez les adultes sensibles au mal des transports (par exemple chez les adultes ayant des antécédents). La revue a trouvé des preuves pour la cinnarizine et le diménhydrinate, mais aucun antihistaminique H_1 sédatif spécifique n'est avancé comme meilleur choix dans les conclusions. La revue Cochrane **n'a pas trouvé** d'études sur le **traitement** du mal des transports (une fois que les symptômes se sont manifestés).

Le **guideline du NHG sur le mal des transports** recommande de réserver les antihistaminiques H_1 sédatifs, que ce soit en prévention ou en traitement du mal des transports, aux plaintes relativement sévères et persistantes, lorsque les conseils non médicamenteux n'apportent pas une réponse suffisante. La cinnarizine, la méclozine et la cyclizine sont proposées comme meilleur choix parce qu'elles ne sont que « légèrement à modérément » sédatives.

En Belgique l'indication « mal des transports » est mentionnée dans le RCP des spécialités à base de**cinnarizine**, de **diménhydrinate** et de **méclozine**. L'association fixe de cinnarizine + diménhydrinate (Arlevertan®) n'est pas étudiée dans le mal des transports (source : RCP). **La cyclizine** (mentionnée comme une option dans le guideline du NHG) n'est pas disponible comme spécialité en Belgique, mais le principe actif chlorhydrate de cyclizine est disponible pour préparation magistrale. Voir le tableau pour plus de détails sur les posologies utilisées en prévention du mal des transports.

Enfants

Une revue Cochrane [2] ne trouve **pas d'études** au sujet de l'emploi d'antihistaminiques H_1 chez l'enfant en prévention ou traitement du mal des transports.

Le **guideline du NHG sur le mal des transports** ne recommande **pas** les antihistaminiques H_1 sédatifs en prévention ou traitement du mal des transports chez l'enfant (pas de preuves d'efficacité et effets indésirables). Un traitement d'essai avec des antihistaminiques H_1 sédatifs ne peut être envisagé **qu'en cas de plaintes relativement sévères et persistantes lorsque les conseils non médicamenteux s'avèrent inefficaces**. Les antihistaminiques H_1 sédatifs **ne peuvent pas être utilisés** chez les enfants de moins

de 2 ans.

Voir le tableau pour plus de détails sur les posologies utilisées en prévention du mal des transports.

Innocuité

L'utilité des antihistaminiques H_1 sédatifs est souvent limitée par leurs **effets anticholinergiques** et **sédatifs.** Ils peuvent altérer la capacité à conduire.
Voir le Répertoire Intro 6.2.3. pour plus d'informations sur les effets indésirables anticholinergiques.
Une revue Cochrane[2] a trouvé pour la sédation (chez les adultes) une incidence de 66% avec les antihistaminiques et de 44% avec placebo. Parmi les antihistaminiques H_1 sédatifs mentionnés dans le tableau, le diménhydrinate semble le plus sédatif.
Les effets sédatifs et anticholinergiques sont renforcés par la prise d'autres médicaments ayant des effets sédatifs (y compris l'alcool !) ou anticholinergiques.

Dans de rares cas, la cinnarizine peut déclencher des **symptômes extrapyramidaux**, parfois associés à des sentiments dépressifs.

Les enfants et les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables des antihistaminiques H_1. Chez les enfants et les personnes âgées, les antihistaminiques H_1 sédatifs peuvent déclencher une stimulation paradoxale avec notamment des insomnies et de la nervosité. Ils doivent certainement être évités chez les enfants de moins de 2 ans.[1]

Grossesse et allaitement

Grossesse. Il n'existe aucune preuve que les antihistaminiques H_1 augmentent le risque d'anomalie congénitale, de fausse couche, de naissance prématurée ou de faible poids à la naissance. Les données sont nombreuses pour la cyclizine, le diménhydrinate et la méclozine. Elles sont limitées pour la cinnarizine (Lareb, Le Crat, Briggs). Une sédation peut se manifester chez le nouveau-né lorsque des antihistaminiques H_1 sont administrés en fin de grossesse. D'après le Lareb, la méclozine devrait pouvoir être utilisée en toute sécurité dans le mal des transports lorsqu'elle est utilisée aux mêmes doses que celles utilisées dans la prise en charge des nausées pendant la grossesse.

Allaitement. Les données sont très limitées. Il faut tenir compte de la possibilité de sédation du nourrisson, mais aussi d'agitation, d'allaitement difficile et de sécheresse buccale (Lareb, Le Crat). Le Crat ne voit pas de problème en cas d'administration unique, mais recommande d'interrompre l'allaitement en cas de prises répétées. Le Lareb estime que la méclozine ou la cinnarizine ne sont pas très sédatives.

Tableau. Posologies utilisées en prévention du mal des transports (source : RCP, sauf pour la cyclizine, pour laquelle nous avons consulté le *BNF* et le *BNF for children*)

	Durée d'action	**Moment d'administration**	**Posologie adultes**	**Posologie enfants** **Attention : en principe non recommandé, uniquement dans des cas exceptionnels, chez les enfants de plus de 2 ans présentant des plaintes sévères, et toujours d'abord à titre l'essai.**
Cinnarizine : Stugeron® compr. (sécables) **25 mg**	6 heures	Au moins ½ heure avant le départ	1 comprimé	à utiliser à partir de 6 ans • 6 à 12 ans : ½ comp. • à partir de 13 ans : 1 comprimé
Diménhydrinate : R Calm Dimenhydrinate® comp. (sécable en 4) **50 mg**	4 heures	1 heure avant le départ	1 comprimé, max. 4 comprimés/ 24 heures	à utiliser à partir de 2 ans • 2 à 8 ans: ¼ comprimé (max. 1 comp./24 heures) • 8 à 12 ans: ½ comprimé (max. 2 comp./24 heures) • à partir de 13 ans : 1 comprimé, max. 4 comp./24 heures
Méclozine : Agyrax® comp. (sécables) **25 mg**	24 heures	1 heure avant le départ	1 à 2 comprimés	à utiliser à partir de 13 ans • à partir de 13 ans : 1 à 2 comprimés

Cyclizine HCl (magistral)	8 heures	1 à 2 heures avant le départ	50 mg	à utiliser à partir de 6 ans • 6 à 11 ans : 25 mg • à partir de 12 ans : 50 mg

Scopolamine en patch transdermique

Une revue Cochrane (2011)[3] montre que l'emploi **préventif** de scopolamine par voie transdermique réduit de moitié environ le risque de mal des transports chez les adultes. La revue Cochrane **n'a trouvé** aucune étude sur le **traitement** du mal des transports chez l'adulte (donc une fois que les symptômes se sont manifestés), ni aucune étude sur la prévention ou le traitement chez l'enfant.

Selon le **guideline du NHG sur le mal des transports,** l'administration transdermique de scopolamine peut être envisagée **chez l'adulte** lorsqu'une **prévention prolongée** du mal des transports s'impose (par ex. plusieurs jours en mer) .

Les patchs transdermiques à base de scopolamine **ne sont pas disponibles en Belgique**. Ils sont commercialisés à l'étranger pour utilisation à partir de l'âge de 18 ans (p.ex. Scopoderm TTS® aux Pays-Bas et en France). Les patchs peuvent être importés [voir Répertoire Intro 2.2.12.].

La **posologie chez l'adulte** est de 1 patch (contient 1,5 mg de scopolamine), 6 à 15 heures avant le départ, à appliquer derrière l'oreille. Retirer le patch après 72 heures maximum et en appliquer un nouveau derrière l'autre oreille si nécessaire.

Ce produit a un **effet sédatif** et des **effets indésirables anticholinergiques** (voir Répertoire Intro 6.2.3.) **prononcés**. Il peut altérer la capacité à conduire . Ce produit expose à un risque de confusion et d'hallucinations, surtout chez la personne âgée. Les effets sédatifs et anticholinergiques sont renforcés par la prise d'autres médicaments sédatifs (y compris l'alcool) ou anticholinergiques. Les données sur l'utilisation des patchs de scopolamine pendant la **grossesse** et **l'allaitement** sont très limitées, voire absentes. Une évaluation correcte du risque est impossible (Lareb).

Gingembre

Des préparations à base de gingembre sont parfois proposées dans le mal des transports.

Le gingembre n'est pas disponible comme médicament en Belgique, seulement sous forme de complément alimentaire.

Selon le guideline du NHG sur le mal des transports, **les preuves sont insuffisantes** pour recommander le gingembre ou le rhizome de gingembre sous la forme de comprimés, de capsules ou de poudre en cas de mal des transports. Les études sur le gingembre sont de faible qualité et leurs résultats ne sont pas univoques.

Produits inefficaces en cas de mal des transports

- **Les antihistaminiques non sédatifs** ne traversent que très peu la barrière hémato-encéphalique et ne semblent pas efficaces dans le mal des transports (Martindale). [1] La revue Cochrane [2] n'a pas trouvé d'études sur des antihistaminiques H_1 non sédatifs utilisés en prévention ou pour le traitement du mal des transports.
- **Le métoclopramide**, la **dompéridone** et les **antagonistes 5HT$_3$** ne sont pas efficaces dans le mal des transports (Martindale).

Noms des spécialités

- Cinnarizine 25 mg: Stugeron® (voir Répertoire)
- Dimenhydrinaat 50 mg: R Calm Dimenhydrinate (voir Répertoire)
- Méclozine 25 mg: Agyrax (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 De Jong J en Verdijn MM.NHG-Behandelrichtlijn "Reisziekte". Publié : avril 2017 ; dernière mise à jour : avril 2017.

2 Karrim N, Byrne R, Magula N, Saman Y. Antihistamines for motion sickness. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 10. Art. No.: CD012715. DOI: 10.1002/14651858.CD012715.pub2.

3 Spinks_A, Wasiak_J. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD002851. DOI: 10.1002/14651858.CD002851.pub4.

Sources générales

Martindale – The Complete Drug Reference. Nausea and vomiting (Gastrointestinal Drugs - Management of Gastrointestinal Disorders) > Motion sickness. Version électronique (dernière consultation le 27/04/23).

Lu pour vous

Sodium dans les médicaments: risques cardiovasculaires ?

Une étude observationnelle signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation de médicaments à haute teneur en sodium.

Message clé

La consommation excessive de sodium est un problème majeur de santé publique dans le monde[1].
Une étude observationnelle[2] publiée en 2022 montre que l'initiation de préparations effervescentes contenant du paracétamol par rapport à des comprimés ordinaires est associée à un **risque accru de maladies cardiovasculaires, d'hypertension et de mortalité de toutes causes confondues chez les patients souffrant ou non d'hypertension**.
Cette étude donne un signal qui montre que, chez toute personne, les médicaments à haute teneur en sodium doivent être utilisés avec prudence, en particulier lorsque plusieurs comprimés sont pris quotidiennement ou lorsqu'ils doivent être pris de manière prolongée. Il est important d'informer les patients de la nécessité d'éviter, sauf en cas de nécessité absolue, les médicaments à forte teneur en sodium.

Cet article Folia est une mise à jour concernant notre article Folia paru en 2014.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Certains médicaments, en particulier les formes effervescentes, peuvent contenir une quantité significative de sodium. En cas d'usage régulier, ils peuvent fortement accroître la consommation de sodium. Lorsqu'un médicament contient plus de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité (par comprimé p. ex.), ceci doit être mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Lorsqu'un médicament contient <1mmol de sodium par unité, il est considéré comme « sans sodium ».[3]

Dans les "Recommandations nutritionnelles pour la Belgique" (Conseil Supérieur de la Santé 2016, publication n° 9285), on recommande de ne pas consommer plus de 5g de sel (NaCl) par jour[4]. Certains médicaments contiennent plus d'un gramme de sel par unité (voir tableau).

De nombreuses études ont montré une association entre un apport élevé en sodium et une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité de toutes causes chez les patients hypertendus. Les données concernant les patients qui ne souffrent pas d'hypertension sont incertaines[2].

L'étude décrite ici est importante car elle évalue l'impact sur la mortalité et les maladies cardiovasculaires de l'apport en sodium dans les préparations contenant du paracétamol **en tenant compte des antécédents d'hypertension**. C'est également la première étude qui évalue l'impact du sodium dans les préparations de paracétamol **sur une période d'un an**.

Protocole de l'étude

- L'étude de Zeng et al. est une étude observationnelle de cohorte, prospective, menée entre janvier 2000 et décembre 2017[7]
- Deux cohortes (plus de 150 000 patients hypertendus et presque 150 000 patients non hypertendus, âgés de 60 à 90 ans) ont été suivies durant une période d'un an.
- Dans chaque cohorte (patients hypertendus ou non), les patients ayant débuté du paracétamol contenant du sodium ont été comparés avec les patients ayant débuté du paracétamol ne contenant pas de sodium.
- Les antécédents de cancer ou de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) étaient des critères d'exclusion.
- Le **critère d'évaluation primaire** comprend l'incidence des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou arrêt cardiaque) et la mortalité de toutes causes.

Résultats en bref

L'utilisation de paracétamol contenant du sodium est associée, dans l'étude, à un**risque plus élevé de maladie cardiovasculaire et de mortalité** de toutes causes confondues par rapport aux formes qui ne contiennent pas de sodium, chez les patients souffrant ou non d'hypertension.

Risque plus élevé de maladies cardiovasculaires

Le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé chez les patients ayant pris du paracétamol contenant du sodium (groupe sodium) par rapport aux préparations sans sodium (groupe témoin), indépendamment de l'hypertension.

- Chez les patients **hypertendus**, le risque à un an de maladies cardiovasculaires est de 5,6% dans le groupe sodium et de 4,6% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 1,0% (IC à 95% 0,9 – 1,1%)). Le HR moyen pondéré est de 1,59 (IC à 95% 1,32 – 1,92).
- Chez les patients **ne souffrant pas d'hypertension**, le risque à un an de maladies cardiovasculaires est de 4,4% dans le groupe sodium et de 3,7% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 0,7% (IC 95% 0,6 – 0,8%)). Le HR moyen pondéré est de 1,45 (IC à 95% 1,18 – 1,79).

Mortalité plus élevée

La mortalité est plus élevée chez les patients ayant pris du paracétamol contenant du sodium (groupe sodium) par rapport aux préparations sans sodium (groupe témoin), indépendamment de l'hypertension.

- Chez les patients hypertendus, le risque de décès à un an est de 7,6% dans le groupe sodium et 6,1% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 1,6% (IC à 95% 1,5 – 1,7%)). Le HR moyen pondéré est de 2,05 (IC à 95% 1,92 – 2,19).
- Chez les patients **ne souffrant pas d'hypertension**, le risque de décès à un an est de 7,3% dans le groupe sodium et 5,9% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 1,4% (IC à 95% 1,2 – 1,6)). Le HR moyen pondéré est de 1,87 (IC à 95% 1,74 – 2).

Relation dose-réponse

L'étude constate une relation dose-réponse entre le risque de maladies cardiovasculaires et de décès d'une part et le nombre de prescriptions pour du paracétamol contenant du sodium d'autre part, chez les patients souffrant ou non d'hypertension.

Incidence de l'hypertension

L'incidence de l'hypertension après 1 an était plus élevée dans le groupe sodium que dans le groupe témoin : 4,4% versus 3,6% (augmentation absolue du risque de 0,8% (IC à 95% 0,6 – 1,0%)). Le HR moyen pondéré est de 1,37 (IC à 95% 1,22 – 1,54).
Ce résultat confirme la validité des résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal, à savoir les événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues.[5]

Limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude **observationnelle prospective**. Bien que certaines variables confondantes aient été contrôlées (indice de masse corporelle, consommation d'alcool, indice de privation socio-économique), des variables confondantes résiduelles (par exemple génétiques) ne peuvent être exclues de ce type d'étude. Il n'est donc pas certain qu'il y ait une relation de cause à effet.
- La quantité de paracétamol prise en compte dans cette étude provient d'une base de données des dossiers médicaux électroniques des médecins généralistes. Seul le paracétamol délivré sur ordonnance est répertorié dans cette base de données. Ces données ne reflètent pas entièrement l'utilisation par les patients. En effet, le paracétamol est également disponible en vente libre (OTC). L'évaluation de l'exposition est donc potentiellement sujette à **un biais d'information (misclassification bias)**. La restriction aux patients ayant une prescription pour du paracétamol ne permet pas de généraliser les résultats aux patients qui utilisent du paracétamol en vente libre.
  De plus, les données concernant **l'apport alimentaire** de sodium manquent.
- L'étude a une courte **période de suivi** de 1 an. Cependant, l'effet du sodium sur la pression artérielle et de la tension artérielle sur les risques cardiovasculaires est connu pour être rapide. Il est peu probable que cette courte durée de suivi ait entrainé une surestimation ou une sous-estimation de l'effet.[5]
- La **cause des décès** n'étant pas enregistrée dans la base de données source, le lien entre l'utilisation du paracétamol contenant du sodium et les causes spécifiques de décès n'a pas pu être établi.

Commentaire du CBIP

Cette étude signale qu'il faut être prudent chez toutes les personnes qui prennent des médicaments à haute teneur en sodium, en particulier lorsque plusieurs comprimés sont pris quotidiennement ou lorsqu'ils doivent être pris de manière prolongée. La grandeur de l'impact sur la survenue d'événements cardiovasculaires et sur la mortalité mis en évidence dans cette étude est

surprenante. Il est donc important d'informer les patients de la nécessité d'éviter, sauf en cas de nécessité absolue, les médicaments à forte teneur en sodium.

Les résultats de cette étude vont dans le même sens que les résultats d'une petite étude randomisée menée en 2017 en Espagne[6]. Dans cette étude, l'utilisation de paracétamol sous forme effervescente a entrainé une augmentation de la tension artérielle systolique ambulatoire sur 24 heures de 4 à
5 mmHg par rapport au paracétamol sous forme non effervescente, après un traitement de trois semaines.

Le paracétamol est l'un des anti-douleurs le plus délivré dans le monde et est disponible en vente libre. La forme effervescente du paracétamol n'a aucun avantage prouvé sur l'effet antalgique. Cette étude renforce le message du Folia publié en 2014 : Chez les patients sous régime hyposodé strict, il convient de tenir compte de la quantité de sodium contenue dans les médicaments (à vérifier dans le RCP ou voir tableau ci-dessous). Chez tous les patients, et ceux souffrant d'hypertension particulièrement, il est certainement **préférable d'éviter les médicaments à haute teneur en sodium.**

Ci-dessous, un tableau mentionne la quantité de sodium par unité contenue dans les formes effervescentes, ainsi que dans quelques autres médicaments (liste non exhaustive). Dans les RCP de la plupart des formes effervescentes (mais pas toutes), on mentionne la quantité de sodium par unité (par comprimé p. ex.): cette quantité est parfois inférieure à 100 mg de sodium, mais se situe pour de nombreuses formes entre 200 et 400 mg de sodium, et dans quelques-unes, la quantité de sodium est même supérieure à 500 mg par dose (500 mg de sodium correspond à 1,3 g de NaCl) (situation en avril 2023).

Tableau. Quantité de sodium par unité contenue dans les formes effervescentes, ainsi que dans quelques autres médicaments (liste non exhaustive)

Comprimés effervescents	Na en mg/ comprimé	quantité de NaCl correspondante
Acétylcystéine		
Acétylcystéine EG	145 mg	370 mg
Lysomucil	157 mg	401 mg
Paracétamol		
Algostase Mono 500	316 mg	806 mg
Algostase Mono 1g	330 mg	842 mg
Dafalgan 500	412 mg	1 g
Dafalgan 1g	565 mg	1,4 g
Paracétamol EG 1g	489 mg	1,2 g
Paracétamol Sandoz 1g	469 mg	1,2 g
Acide acétylsalicylique		
Aspirine 500	250 mg	638 mg
Sedergine 325	485 mg	1,2 g
Sedergine 1g	460 mg	1,2 g
Associations analgésique		
Algostase	316 mg	806 mg
Algocod	316 mg	806 mg
Aspirine C	467 mg	1,2 g
Dafalgan codéine	385 mg	982 mg
AINS		
Brexine	50 mg	128 mg
Brufen	197 mg	491 mg
Calcium		
D-Vital Forte	10 mg	26 mg
Steovit Forte	96 mg	245 mg
Sandoz Ca-D 600/400	52 mg	133 mg
Fer		
Losferron	214,5 mg	547 mg
Vitamine C		
Upsa-C	284 mg	724 mg
Additiva Vitamin C	321 mg	819 mg
Divers		
Gaviscon comp. à croquer	63 mg	161 mg
Becozyme	272 mg	694 mg
Spagulax	120 mg	306 mg
* 1 mmol de sodium (22,9 mg de Na) correspond à 1 mmol de NaCl (58,44 mg)		

Noms de spécialités :

Paracétamol (monocomposé): Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracétamol(E), Pe-Tam®, Perdolan® (voir Répertoire)

Sources

1 WHO, Massive efforts needed to reduce salt intake and protect lives (2023). Consulté le 4 avril 2023.

2 Zeng, Chao, et al. "Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension." European Heart Journal 43.18 (2022): 1743-1755. Met discussie in Worst Pills Best Pills, "Study Links Use of Sodium-Containing Oral Acetaminophen (TYLENOL) Formulations to Increased Risk of Cardiovascular Disease" (2022).

3 EMA, Questions and answers on sodium used as an excipient in medicinal products for human use (2017). Consulté le 6 mars 2023.

4 FOD Volksgezondheid, Voedingsaanbevelingen voor België (2016). Consulté le 7 mars 2023.

5 Schutte, Aletta E., and Bruce Neal. "The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow." European Heart Journal 43.18 (2022): 1756-1758.

6 Benitez-Camps, Mència, et al. "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial." Journal of hypertension 36.8 (2018): 1656-1662.

80+

Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: mises à jour dans le chapitre "Système nerveux" et "Douleur et fièvre"

Troubles anxieux généralisés

Dans les troubles anxieux généralisés, la sertraline est sélectionnée lorsqu'un traitement médicamenteux est justifié. Elle est privilégiée par rapport aux benzodiazépines. Les benzodiazépines ne peuvent être envisagées que dans les situations aiguës et pour une durée limitée.
La sertraline présente un risque accru de saignement en cas de prise simultanée d'anticoagulants, de corticostéroïdes, d'AINS et/ou d'antiagrégants ; dans ce cas, une protection gastrique (IPP) peut être envisagée. Un compromis doit être fait entre le risque de saignement, l'effet prévu sur l'anxiété et les effets indésirables liés à la prise d'IPP.
En cas de contre-indication à la sertraline, nous ne sélectionnons aucune autre molécule pour le traitement des troubles anxieux généralisés, car aucune alternative claire ne peut être proposée sur des bases scientifiques. En fonction des caractéristiques du patient, un autre antidépresseur avec des propriétés anxiolytiques peut être choisi.
L'imipramine n'est plus sélectionnée dans le traitement des troubles anxieux généralisés, compte tenu des effets indésirables anticholinergiques liés aux antidépresseurs tricycliques.
Chez la personne âgée, il est recommandé, si possible, de réduire la dose ou d'interrompre les produits ou médicaments ayant des effets anxiogènes tels que les produits contenant de la caféine, les anticholinergiques, les corticostéroïdes, les stimulants, les sympathicomimétiques et les médicaments dopaminergiques.

Troubles dépressifs

La sertraline est sélectionnée comme premier choix dans le traitement médicamenteux destroubles dépressifs chez la personne âgée, étant l'antidépresseur qui présente le moins d'effets indésirables. La nortriptyline n'est privilégiée qu'en cas de contre-indication à un ISRS, contrairement à la sélection précédente qui proposait la sertraline et la nortriptyline comme des options équivalentes. Parmi les antidépresseurs tricycliques, la nortriptyline est la molécule qui présente le moins d'effets indésirables anticholinergiques.
Chez la personne âgée, il est préférable de réduire la dose ou d'interrompre les médicaments potentiellement dépressogènes tels que les bêtabloquants non sélectifs à action centrale (p.ex. le propranolol), les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central, les antihypertenseurs centraux (p.ex. la méthyldopa), la flunarizine, les corticostéroïdes systémiques, l'interféron-alfa et la méfloquine.

Douleurs neuropathiques

L'amitriptyline n'est plus sélectionnée comme premier choix chez la personne âgée en raison de son profil de sécurité défavorable (notamment des effets indésirables anticholinergiques fort marqués). La nortriptyline, la gabapentine et la duloxétine sont sélectionnées pour le traitement des douleurs neuropathiques, sans préférence. Le choix d'un médicament spécifique (nortriptyline, gabapentine ou duloxétine) va dépendre des caractéristiques du patient, des comorbidités, des effets indésirables potentiels et de l'étiologie de l'affection. La thérapie combinée n'est pas conseillée chez les personnes âgées en raison du risque d'effets indésirables supplémentaires.
Dans la névralgie du trijumeau, la carbamazépine reste sélectionnée. Une surveillance stricte des effets indésirables potentiels s'impose au moment d'instaurer la carbamazépine (voir la Fiche médicamenteuse).

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments mai 2023

Nouveautés en première ligne
- mométasone + olopatadine (Ryaltris®): rhinite allergique

Nouveautés en médecine spécialisée
- phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®): troubles du cycle de l'urée

Nouveautés en oncologie
- asciminib (Scemblix®▼): leucémie lymphoïde chronique

Nouvelles indications
- dulaglutide (Trulicity®): diabète de type 2 à partir de l'âge de 10 ans
- dupilumab (Dupixent®): oesophagite à éosinophiles

Remboursements
- abrocitinib (Cibinqo®▼): dermatite atopique sévère chez l'adulte
- tofacitinib sirop (Xeljanz®): arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans

Arrêts de commercialisation
- isradipine (Lomir®)

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

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de mai prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 28 avril. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 26 mai.

Nouveautés en première ligne

mométasone + olopatadine (Ryaltris®)

Une **association de mométasone et d'olopatadine** est commercialisée sous forme de **spray nasal** (**Ryaltris®**, chapitre 17.3.2.3.4) avec pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères de la **rhinite allergique** à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP). La mométasone est un corticostéroïde qui était déjà disponible en monopréparation, notamment pour le traitement de la rhinite allergique. L'olopatadine est un antihistaminique H_1 qui était disponible sous forme de collyre pour le traitement de la conjonctivite allergique.
Selon deux études mentionnées dans le RCP, cette association semble **légèrement plus efficace que l'olopatadine seule par voie nasale** mais la **pertinence clinique** des résultats est **douteuse**. Les **résultats versus mométasone seule par voie nasale** ne sont **pas univoques**.[1-4]
Le profil d'innocuité est celui des corticostéroïdes et des antihistaminiques H_1.

Commentaire du CBIP

La **place de cette première association** fixe à usage nasal dans le traitement de la rhinite allergique n'est **pas claire**.
L'utilisation d'une association expose au **risque d'effets indésirables cumulé** des deux composés, et ne permet **pas d'ajustement posologique séparé**. Elle est beaucoup plus coûteuse que les corticostéroïdes à usage nasal en monopréparations, qui sont remboursés dans cette indication.

Efficacité

- Deux études randomisées contrôlées ont été réalisées chez environ 2300 adultes et adolescents de plus de 12 ans présentant une rhinite allergique saisonnière.
- Le critère d'évaluation principal était le changement au niveau d'un score de symptômes nasaux de 0 à 12 points (*Total Nasal Symptom Score, TNSS*). Les patients inclus avaient un *TNSS* compris entre 8 et 12.
- Les patients ont reçu les traitements par voie nasale: olopatadine + mométasone, mométasone, olopatadine ou placebo.
- Après 14 jours de traitement, l'association s'est avérée statistiquement plus efficace que l'olopatadine dans les 2 études, mais la pertinence clinique de cette différence est douteuse : différence moyenne de 0,5 à 1 point sur 12 points
- Les résultats versus mométasone ne sont pas concordants : une étude n'a pas montré de différence statistiquement significative, et l'autre une différence statistiquement significative mais probablement pas cliniquement pertinente de 0,5 point.

Posologie : 2 x p.j. 2 doses dans chaque narine

Coût : 29,99€ pour 240 doses, non remboursé au 1er mai 2023

Nouveautés en médecine spécialisée

phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®)

Le **phénylbutyrate de glycérol** (**Ravicti®** , chapitre 20.3, médicament orphelin, forme liquide à administration orale ou gastro-entérale) a pour **indication** le traitement adjuvant des **troubles du cycle de l'urée** (synthèse du RCP).
Les troubles du cycle de l'urée sont dus à divers déficits enzymatiques entrainant une hyperammoniémie et des troubles neurologiques graves. Le traitement consiste à diminuer l'apport protéique et éliminer l'azote par une autre voie métabolique que celle du cycle de l'urée.
Le phénylbutyrate de glycérol semble aussi efficace que le phénylbutyrate de sodium (comprimés et granulés) pour contrôler l'ammoniémie. Ses effets indésirables sont similaires. La forme liquide pourrait constituer un avantage en particulier chez les très jeunes enfants.[1,2]

Posologie : dose totale à adapter notamment en fonction de la surface corporelle (voir RCP), à diviser en plusieurs prises à prendre avant chaque repas ou collation.

Coût : 196,28€ remboursé en a !

Nouveautés en oncologie

asciminib (Scemblix®▼)

L'asciminib (**Scemblix ®**, chapitre 13.2.2.2, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a pour indication le traitement de certaines **leucémies myéloïdes chroniques** de l'adulte après échec d'autres traitements (synthèse du RCP).
Les **données d'efficacité** concernant l'asciminib sont **limitées**. Une étude en open label a montré une plus grande efficacité de l'asciminib que le bosutinib sur la réponse moléculaire à 24 semaines.
Les **effets indésirables** sont **ceux des inhibiteurs de protéines kinases**, avec un **risque d'effets indésirables graves** tels que épanchement pleural, infection des voies respiratoires inférieures et pancréatite.[1,2]

Posologie : 40 mg 2x p.j.

Coût : 4273€, remboursé en a !

Nouvelles indications

dulaglutide (Trulicity®)

Le **dulaglutide** (Trulicity®, chapitre 5.1.6, injection sous-cutanée), utilisé dans le diabète de type 2 de l'adulte, a reçu une **extension d'indication** pour utilisation chez les **enfants à partir de l'âge de 10 ans**. Selon le RCP, comme pour l'adulte, il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres traitements du diabète de type 2.
Parmi les antagonistes du GLP-1, l'**exénatide** (Bydureon®) et le **liraglutide** (Victoza®) étaient déjà **autorisés à partir de cet âge**.
Le sémaglutide (Ozempic® et Rybelsus®) et le lixisénatide (Luxumia®) ne sont autorisés que chez les adultes.
Cette extension d'indication repose sur une **petite étude** menée **chez des enfants** de 10 à 18 ans, chez qui l'utilisation du dulaglutide pendant 26 semaines **a permis de réduire l'HbA1c** versus placebo. Contrairement à ce qui a été démontré chez l'adulte, cette étude n'a **pas** mis en évidence **d'effet sur le poids des adolescents**.
Le profil d'innocuité est similaire à celui des adultes.[1-3]

Commentaire du CBIP

Bien qu'encore peu fréquent en Europe, le diabète de type 2 chez les enfants et adolescents augmente partout dans le monde et est une maladie plus rapidement évolutive que chez les adultes. Pour l'instant, en plus des antagonistes du GLP-1 cités ici, seules la metformine et l'insuline sont autorisées chez les enfants et adolescents.[1,2]
La possibilité d'élargir l'offre thérapeutique dans cette population est intéressante, mais on **manque de données d'efficacité et de sécurité à plus long terme** dans cette population, ainsi que de données sur la **prévention des complications micro et macro-vasculaires**.

Etude d'efficacité

Une étude randomisée contrôlée a évalué l'efficacité de différents dosages de dulaglutide chez des adolescents.

- Population : 154 enfants de 10 à 18 ans atteints de diabète de type 2 non équilibré (HbA1c 8%) malgré des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à de la metformine, avec ou sans insuline basale, avec un BMI > percentile 85. La majorité des participants était sous metformine seule (63%).
- Résultats à 26 semaines sur l'HbA1c (critère d'évaluation primaire)
  - Dulaglutide 0,75 mg (injections hebdomadaires) : - 0,6 %
  - Dulaglutide 1,5 mg (injections hebdomadaires) : - 0,9 %
  - Placebo : + 0,6 %
- L'étude a été prolongée en open-label jusqu'à 52 semaines, avec globalement une légère remontée des taux d'HbA1c, due selon les auteurs à la nature rapidement progressive du diabète de type 2 chez les jeunes.
- Pas de différence statistiquement significative sur le BMI (critère d'évaluation secondaire).[2]

Posologie : dose initiale de 0,75 mg par semaine, à augmenter éventuellement à 1,5 mg par semaine après 4 semaines de traitement

Coût : 103,13 € pour un mois de traitement, remboursé en a !

dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (**Dupixent®**, chapitre 12.3.2.2.2, injection sous-cutanée) a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de **l'oesophagite à éosinophiles** chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans (pesant au moins 40 kg) chez qui une thérapie standard est inefficace, mal tolérée ou contre-indiquée (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications l'asthme, la dermatite atopique, la polypose naso-sinusienne et le prurigo nodulaire.
Il s'est avéré **efficace versus placebo** pour **diminuer les lésions histologiques** et un **score de dysphagie** (critères primaires), entre autres chez des patients en échec de traitement avec d'autres thérapies, mais n'a **pas été évalué directement versus d'autres traitements** (inhibiteurs de la pompe à protons, corticostéroïdes en comprimés orodispersibles).[1-3]
Le dupilumab expose à des **effets indésirables potentiellement graves** (voir chapitre 12.3.2.2.2 et Folia septembre 2021).
Ce traitement est **très coûteux** et pour l'instant non remboursé dans cette indication (situation au 1er mai 2023).

Posologie : une injection sous-cutanée de 300 mg une fois par semaine

Coût : 3622,69€ pour un traitement de 6 semaines, non remboursé au 1er mai 2023.

Remboursements

Les formulaires de demande de remboursement peuvent être consultés sur le site du CBIP en cliquant sur le symbole de la catégorie de remboursement au niveau de la spécialité.
Pour plus d'infos sur les différentes catégories de remboursement et les symboles utilisés, voir Intro.2.2.16.4.

abrocitinib (Cibinqo®▼)

L'abrocitinib est **remboursé en b !** depuis le 1er mai 2023 pour le traitement de la **dermatite atopique sévère chez l'adulte** (voir conditions de remboursement). Pour plus d'infos sur l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib, voir Folia août 2022.
Coût : 3723,49€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b !

tofacitinib sirop (Xeljanz®)

Le **tofacitinib** sirop ainsi que le tofacitinib 5 mg (boîtes de 56, 180 et 182 comprimés) sont**remboursés en b !** depuis le 1er mai 2023 pour le traitement de **l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans** (voir conditions de remboursement).
Le tofacitinib (comme les autres inhibiteurs de Janus kinases) fait l'objet de mesures particulières en raison d'un risque accru d'événements cardiovasculaires graves et de tumeurs malignes (voir Folia décembre 2022).
Coût : environ 800€ par mois de traitement, remboursé en b !

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

isradipine (Lomir®)

L'isradipine n'est plus commercialisée. Pour le traitement de l'hypertension artérielle, d'autres antagonistes calciques sont disponibles. Pour plus d'infos sur la prise en charge de l'hypertension, voir Répertoire chapitre 1.1.

Sources

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

Sources générales

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 8 mai 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 8 mai 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 8 mai 2023

Sources spécifiques

mométasone + olopatadine

1 Ryaltris®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Hampem FC et al. Allergy Asthma Proc 40:261–272, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4223

3 Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Gross GN et al. Ann Allergy Asthma

Immunol 122 (2019) 630e638. https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017

4 Ryaltris. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé. Août 2022.

phénylbutyrate de glycérol

1 Phénylbutyrate de glycérol - Ravicti° et déficits de la synthèse de l'urée. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 418-419

2 Ravicti®- Résumé des Caractéristiques du Produit

asciminib

1 Scemblix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Asciminib for chronic myeloid leukaemia. First published 12 October 2022. Aust Prescr 2023;45:211-2. DOI10.18773/austprescr.2022.070

dulaglutide

1 dulaglutide_EPAR Variation_EMA 2023

Pharmacovigilance

Inhibition de la lactation d'origine médicamenteuse

Dans cet article on discute des médicaments qui peuvent inhiber la lactation. Il s'agit surtout :

- des **médicaments avec effet dopaminergique** (même partiel) : (1) médicaments ayant l'inhibition de la lactation comme indication dans le RCP : bromocriptine et cabergoline,
  (2) agonistes de la dopamine dans la maladie de Parkinson et le *restless legs syndrome*,
  (3) aripiprazole.
- des **médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices** : ergotamine et méthylergométrine (aussi des effets dopaminergiques), médicaments décongestionnants.
- peut être aussi des **diurétiques**, **antihistaminiques**.

L**es contraceptifs hormonaux qui ne contiennent que des progestatifs** n'influencent pas négativement la lactation. Pour **les contraceptifs estroprogestatifs**, les données sont divergentes, mais les études de meilleure qualité ne montrent pas d'effets négatifs sur la lactation.

En pratique, quand une insuffisance de la lactation est constatée chez une femme qui allaite, il est recommandé d'envisager, parmi les causes possibles, une origine médicamenteuse. Cela peut permettre d'éviter un arrêt précoce de l'allaitement.

Certains **médicaments** peuvent exposer à une production insuffisante de lait chez une femme qui allaite. Un article récent de***La Revue Prescrire***[1] a recensé les principaux médicaments pouvant être en cause. Nous avons comparé l'information de *La Revue Prescrire* à nos sources habituelles concernant les médicaments et l'allaitement (**Lareb**, **Le Crat**, **Briggs**) et – pour les contraceptifs – aussi à l'information du **FSRH**[3] (*Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* van de *Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists*, UK). Le présent article n'aborde pas les effets de ces médicaments sur l'enfant allaité.

Durant la grossesse, les seins se développent et les cellules épithéliales se différencient en cellules productrices de lait, appelées lactocytes. La succion du sein par l'enfant entraîne la sécrétion de **prolactine** qui déclenche la synthèse de lait et de l'**ocytocine** qui permet son expulsion. Un échec de l'allaitement maternel est dû à une production insuffisante de lait ou à une difficulté pour l'enfant à téter.

Inhibition de la lactation par effet dopaminergique (inhibition de la sécrétion de prolactine)

Les médicaments ayant un effet dopaminergique (même partiel) freinent la lactation par inhibition de la sécrétion de prolactine.

- **Les dérivés de l'ergot de seigle bromocriptine et cabergoline**: ces médicaments ont l'inhibition de la lactation comme indication dans le RCP. Ces médicaments peuvent être utilisés lorsque l'inhibition de la lactation est souhaitée par la femme ou pour des raisons médicales, et que les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes (pour la bromocriptine, l'indication dans le RCP est limitée aux femmes chez lesquelles l'allaitement doit être évité). En postpartum, on a rapporté chez la mère de très rares effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques graves. Voir aussi Répertoire 6.8. et Folia novembre 2014.
- **Agonistes de la dopamine utilisés dans la maladie de Parkinson, dont certains sont également utilisés dans le *restless-legs syndrome***: bromocriptine, lévodopa, pramipexole, ropinirole, rotigotine.
- **Antipsychotique atypique aripiprazole** : en raison de son effet agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques, on a observé des cas d'augmentation mais aussi de diminution de la lactation.
- *La Revue Prescrire* mentionne que la **bupropione** et le **methylphénidate** peuvent probablement aussi inhiber la lactation par un effet dopaminergique. Dans nos sources (Lareb, Le Crat, Briggs), nous n'avons trouvé **aucun indice** d'un tel effet. Le méthylphénidate est apparenté à l'amphétamine et pour l'**amphétamine,** le Lareb mentionne que la quantité de prolactine dans le sang de la mère diminue, mais qu'un effet sur la lactation est improbable si la production maximale de lait a déjà été atteinte.

Inhibition de la lactation par vasoconstriction

Les médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices inhibent la lactation. D'autres mécanismes interviennent aussi parfois: effet dopaminergique, diminution de la production de prolactine et d'ocytocine.

- **Les dérivés de l'ergot ergotamine et méthylergométrine.**
- **Des médicaments décongestionnants (pseudoéphédrine, phenyléphrine, ...)**. *La Revue Prescrire* fait référence à une étude à petite

échelle avec la pseudoéphédrine per os. Pour les vasoconstricteurs administrés par voie nasale, nos sources ne mentionnent rien concernant l'inhibition de la lactation.

Note : ces médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés pendant la période d'allaitement.

Qu'en est-il de la contraception hormonale ?

Pendant la grossesse, des concentrations plasmatiques élevées d'**estrogènes** et de **progestatifs** inhibent la lactation (inhibition de l'effet de la prolactine au niveau des seins). Les estrogènes à des doses supérieures à celles utilisées dans la contraception hormonale diminuent chez certaines femmes la production de lait dans les premières semaines après l'accouchement. Qu'en est-il de la **contraception hormonale ?**

- Dans les RCP, les **contraceptifs estroprogestatifs (oraux, vaginaux, transdermiques)** sont en général déconseillés pendant l'allaitement en raison de leur effet négatif sur la lactation. Mais il y a peu de preuves de l'effet des contraceptifs estroprogestatifs sur la lactation car les résultats des études sont divergents. **Les études de meilleure qualité ne montrent pas d'effets négatifs sur la lactation** (durée de l'allaitement, moment où débute une alimentation complémentaire) ou sur les paramètres de l'enfant (taille, santé, développement) [Cochrane-review[2], FSRH[3]]. Le **FSRH** recommande cependant d'éviter une contraception estroprogestative chez les femmes allaitantes durant les 6 premières semaines après l'accouchement (en raison du risque de thromboembolie veineuse).
- Pour **les contraceptifs hormonaux qui ne contiennent que des progestatifs (stérilet hormonal, implant, injection contraceptive, progestatif seul oral)**, les RCP mentionnent généralement qu'ils n'influencent pas la lactation. **Les données disponibles ne montrent pas d'effet néfaste des progestatifs seuls sur la lactation** (ni sur la croissance et le développement de l'enfant) [Cochrane-review[2], FSRH[3]]. Même si quelques cas d'inhibition de la lactation ont été rapportés avec le stérilet hormonal et le progestatif seul à base de désogestrel.

Médicaments divers

- Les **diurétiques** peuvent – par augmentation de la diurèse – inhiber la lactation. Le Lareb recommande d'éviter autant que possible les diurétiques pendant la lactation, surtout s'il a été difficile de mettre en route la lactation.
- Les **antihistaminiques** peuvent en théorie diminuer les taux sanguins de prolactine et par conséquent freiner la lactation.
- La *Revue Prescrire* mentionne encore quelques autres médicaments qui pourraient freiner la lactation (notamment la dinoprostone, le labétalol), mais nous n'avons trouvé **aucun indice** d'un tel effet dans nos sources (Lareb, Le Crat, Briggs).

Sources spécifiques

1 Diminutions de la lactation d'origine médicamenteuse.*La Revue Prescrire* 2023;43:113-8

2 Lopez_LM, Grey_TW, Stuebe_AM et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD003988. DOI:10.1002/14651858.CD003988.pub2.

3 FSRH Clinical Guideline: Contraception After Pregnancy (January 2017, amended October 2020).Website FSRH

Sources générales

- Bijwerkingencentrum Lareb (Pays-Bas). Geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap.
- Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (France): Le CRAT
- Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, payant)

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.