FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2025

FOCUS

Syndrome sérotoninergique : un effet indésirable rare, mais potentiellement grave

Qu'est-ce que le syndrome sérotoninergique ? Comment le reconnaître et quels sont les médicaments susceptibles de le provoquer ? Nous avons mis à jour nos informations et proposons un résumé pratique.

LU POUR VOUS

L'asthme chez les enfants : les bêta-mimétiques à courte durée d'action ont-ils fait leur temps ?

De nombreux enfants atteints d'une forme légère d'asthme utilisent, lors de l'apparition de symptômes, une monopréparation contenant un β2-mimétique à courte durée d'action (SABA). Mais, est-ce a meilleure option dans ce cas ? Découvrez ici les résultats d'une étude récente.

Un nouvel outil pour un usage plus rationnel des antibiotiques chez l'enfant. L'étude belge ARON

Trop souvent, les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Un outil d'aide à la décision clinique, développé par des chercheurs belges, peut-il aider les médecins à déterminer si une antibiothérapie est nécessaire ou non ?

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: insuffisance rénale chronique: ralentir la maladie avec les médicaments néphroprotecteurs

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- cinacalcet (Cinacalcet AB®)
- vaccin sous-unitaire COVID-19 (Bimervax® LP.8.1)

Nouveaux dosages

- diosmine 900 mg + flavonoïdes 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®)
- leuproréline (Camcevi®)
- norépinéphrine (Mivuxin®)

Nouvelles formulations

- ciprofloxacine suspension buvable (Ciproxine® susp. buvable)
- calcitonine (Miacalcic®) 50UI
- dupilumab (Dupixent®)
- fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Arrêts de commercialisation

- kétoprofène systémique (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- térazosine 2 mg (Terazosab®)

PHARMACOVIGILANCE

Isotrétinoïne: les indispensables avant la prescription et la délivrance

Avant toute prescription ou délivrance d'isotrétinoïne, certaines conditions médicales doivent impérativement être réunies, en particulier chez les femmes susceptibles d'être enceinte. Découvrez les points clés à prendre en compte lors de la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne.

Focus

Syndrome sérotoninergique : un effet indésirable rare, mais potentiellement grave

Les informations concernant le syndrome sérotoninergique reprises dans l'Introduction du Répertoire (Intro.6.2.4.) ont été revues sur la base des données les plus récentes de nos sources, à savoir *Stockley's Drug Interactions*, *Martindale* et *BMJ Best Practice*.[1-5] Nous reprenons ici les infos actualisées du Répertoire, en y ajoutant encore plus de détails. Nous abordons les causes, les caractéristiques cliniques, le délai d'apparition et la prise en charge, les médicaments concernés et la différenciation entre un syndrome sérotoninergique et un syndrome anticholinergique, entre autres.

Messages clés

- Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable rare qui résulte d'un excès d'activité de la sérotonine dans le système nerveux central. La sévérité des symptômes peut varier de légère à potentiellement mortelle. La clonie est la principale caractéristique diagnostique, après l'agitation et la transpiration excessive.
- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de **deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques**, qui augmentent la concentration de sérotonine dans le cerveau via un mécanisme différent. Les cas potentiellement mortels ont principalement été décrits avec l'association IMAO + ISRS.
- **L'arrêt rapide du médicament responsable** est extrêmement important. Dans les cas de syndrome sérotoninergique modérément sévère, il est recommandé de garder le patient au moins 6 heures en observation à l'hôpital. Un **syndrome sérotoninergique sévère** constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital.
- **Nous dressons la liste des médicaments** qui ont été associés à une toxicité sérotoninergique : le tableau 1 reprend les médicaments qui sont souvent mis en corrélation avec une toxicité sérotoninergique et qui ont un mécanisme clairement décrit qui sous-tend l'élévation des concentrations de sérotonine (par exemple, les ISRS et les IRSN, le tramadol, la trazodone) ; et le tableau 2 énumère les autres médicaments pour lesquels une toxicité sérotoninergique a été suggérée, mais pour lesquels le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées.
- **Conclusion du CBIP :** Pensez au syndrome sérotoninergique lorsque des symptômes caractéristiques apparaissent chez des patients qui combinent différents médicaments sérotoninergiques (notamment des antidépresseurs, le lithium, des amphétamines), ou qui associent des médicaments sérotoninergiques à des drogues illicites (cocaïne, MDMA), ou encore après une prise massive de médicaments sérotoninergiques. Il est important de notifier des cas suspectés (via le site notifieruneffetindesirable.be).

Généralités : définition et incidence

Le **syndrome sérotoninergique** est un **effet indésirable rare de médicaments sérotoninergiques** qui résulte d'un ***excès d'activité de la sérotonine* dans le système nerveux central**. Sur le plan clinique, le syndrome se caractérise par une altération des facultés mentales, un dysfonctionnement du système autonome et des troubles neuromusculaires (cf. ultra). La sévérité des symptômes augmente avec la concentration de sérotonine et est donc **dose-dépendante**. Bien que l'on parle généralement de « syndrome sérotoninergique », le terme « **toxicité sérotoninergique** » est aujourd'hui jugé plus précis, car il s'agit d'un **spectre de toxicité** qui peut varier de légère à potentiellement fatale.

Les données relatives à l'**incidence du syndrome sérotoninergique** sont rares et ne permettent pas de tirer des conclusions (sous-notification, difficulté à reconnaître le syndrome, critères diagnostiques variables…). Une analyse d'études avec des données sur l'incidence (2024) mentionne que l'incidence après l'usage de *doses thérapeutiques* de médicaments sérotoninergiques spécifiques variait de 0,006 % à 25 % ; les taux d'incidence sont élevés dans *certains cas de surdosage* : 15 % après un surdosage d'ISRS ou d'IRSN ; 55 % après une intoxication au moclobémide (en particulier en cas de prise d'autres médicaments sérotoninergiques).

Cause : généralement une combinaison de médicaments sérotoninergiques

Les **cas graves** de toxicité sérotoninergique s'observent habituellement en cas **de prise de deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques**, qui augmentent la concentration de sérotonine dans le cerveau via **un mécanisme différent**.

Les mécanismes par lesquels les médicaments augmentent la concentration de sérotonine dans le cerveau sont les suivants :

- inhibition de la métabolisation de la sérotonine : p. ex. IMAO ;
- inhibition de la recapture de la sérotonine : p. ex. ISRS et IRSN, tramadol ;
- augmentation de la production de sérotonine ou de la libération de sérotonine : amphétamines, cocaïne, tryptophane ;
- stimulation des récepteurs à la sérotonine. Toutefois, la question de savoir si les médicaments qui stimulent simplement les récepteurs de la sérotonine (par exemple les triptans) peuvent provoquer une toxicité sérotoninergique est débattue.

Les cas potentiellement mortels ont principalement été décrits avec l'association IMAO + ISRS. **Il convient d'éviter toute combinaison de médicaments sérotoninergiques qui augmentent la concentration de sérotonine via un mécanisme différent (en particulier la combinaison IMAO + ISRS).**
Une toxicité sérotoninergique a également été décrite avec des combinaisons de médicaments sérotoninergiques qui augmentent la concentration de sérotonine via un mécanisme similaire, p. ex. un ISRS associé au tramadol, au millepertuis ou à la trazodone. La prudence est de mise, moyennant une vigilance accrue vis-à-vis des symptômes de toxicité sérotoninergique.
Le syndrome sérotoninergique peut également être provoqué par **un surdosage ou une augmentation de la dose d'un seul médicament sérotoninergique**. Un syndrome sérotoninergique modérément sévère a été décrit dans 15 % des surdosages d'ISRS.

Note : le **Centre Belge de Pharmacovigilance** a reçu une quarantaine de notifications de syndrome sérotoninergique sur la période 2010–2025. Parmi celles-ci, 10 cas faisaient suite à la prise de combinaisons de médicaments sérotoninergiques **et** ont donné lieu à une hospitalisation.

Il s'agissait des combinaisons suivantes (les médicaments soulignés sont mentionnés dans notretableau 1 ou tableau 2) :

- duloxétine + trazodone ;
- venlafaxine + mirtazapine ;
- paroxétine + mirtazapine + miansérine + olanzapine ;
- escitalopram + rasagiline ;
- bleu de méthylène + sertraline ;
- bleu de méthylène + paroxétine ;
- tramadol + paroxétine ;
- tramadol + amitriptyline + mirtazapine + bupropion + amisulpiride + aripiprazole + néfopam (issue fatale) ;
- escitalopram + mélitracène + flupentixol ;
- tramadol + venlafaxine + alcool

On ne comprend pas encore pourquoi un grand nombre de patients peuvent prendre deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques sans problèmes, tandis qu'un très petit nombre de sujets développent une toxicité sérotoninergique potentiellement sévère.

Le syndrome sérotoninergique peut également se produire **au début d'un traitement par un médicament sérotoninergique suivant de trop près l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique**. Par exemple : période de wash-out trop courte entre l'arrêt d'un ISRS (et en particulier de la fluoxétine, qui a une longue demi-vie) et l'initiation d'un IMAO. Il est conseillé de consulter les RCP pour vérifier les intervalles à respecter entre l'arrêt d'un médicament et l'instauration de l'autre.

Période de wash-out entre l'arrêt d'un IMAO et l'initiation d'un ISRS, et vice versa (source : Stockley's Drug Interactions)

Médicament arrêté	Période de wash-out	Nouveau médicament
phénelzine (Inhibiteur irréversible non sélectif des MAO)	14 jours minimum	ISRS
moclobémide (inhibiteur réversible de la MAO-A)	24 heures	ISRS
ISRS : citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine, sertraline et dapoxétine	7 jours	phénelzine ou moclobémide
ISRS : fluoxétine	5 semaines minimum (plus après un traitement prolongé ou à haute dose de fluoxétine)	phénelzine ou moclobémide

Caractéristiques cliniques, délai d'apparition et prise en charge

Caractéristiques cliniques

Le syndrome sérotoninergique **se caractérise par la triade suivante de symptômes** :

- **altération des facultés mentales** : agitation, anxiété, confusion, manie ;
- **dysfonctionnement du système autonome** : hypersudation, diarrhée, hyperthermie, frissons, tachycardie ; et
- **troubles neuromusculaires** : clonies (contractions musculaires rythmiques et répétées ; signe le plus fréquent), hyperréflexie, myoclonies, tremblements, hypertonie/rigidité.

Les cas sévères de syndrome sérotoninergique peuvent entraîner des complications telles que crises d'épilepsie, rhabdomyolyse, myoglobinurie, acidose métabolique, défaillance rénale, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), insuffisance respiratoire, coagulation intravasculaire disséminée, coma et décès.

Il existe différents critères diagnostiques, mais les critères de Hunter (*Hunter Serotonine Toxicity Criteria*, HSTC) sont les plus précis et les plus spécifiques et ils ont aussi été élaborés pour reconnaître les formes précoces, légères ou subaiguës du syndrome sérotoninergique. La clonie est la principale caractéristique diagnostique.

Conformément aux HSTC, il est question de toxicité sérotoninergique (lors d'utilisation d'un médicament sérotoninergique) dans les situations suivantes :
- présence de clonies spontanées
  OU
- présence de clonies inductibles ou oculaires **avec** agitation ou hypersudation
  OU
- présence de tremblements **et** d'hyperréflexie
  OU
- présence d'hypertonie **et** de température supérieure à 38 °C, **avec** clonies inductibles ou oculaires.

Une hypertonie/rigidité due aux clonies spontanées persistantes et associée à une hyperthermie indique une toxicité sévère nécessitant un traitement urgent.

Note : Les symptômes susceptibles de survenir après l'initiation d'ISRS, tels qu'agitation, tachycardie, tremblements et diarrhée, sont souvent passagers ou diminuent après une diminution de la posologie. Il ne faut pas confondre ces symptômes avec un syndrome sérotoninergique.

Délai d'apparition

Le syndrome sérotoninergique se manifeste habituellement **dans les 24 heures, voire le plus souvent dans les 6 heures, qui suivent le début d'un traitement par un médicament sérotoninergique, un changement de dose ou une surdosage**.
Un diagnostic rapide est très important, car l'état du patient peut **rapidement se détériorer s'il reçoit de nouvelles doses du médicament responsable**.

Prise en charge

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, **le médicament responsable doit être arrêté immédiatement**.

La prise en charge d'un syndrome sérotoninergique modérément sévère à sévère repose sur le soulagement des symptômes et les soins de soutien.

- Dans les cas de **syndrome sérotoninergique modérément sévère**, il est recommandé de garder le patient au moins 6 heures en **observation à l'hôpital**.
- **Un syndrome sérotoninergique sévère constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital**.

Les détails de la prise en charge sortent du cadre du présent article.
Dans les cas de toxicité sérotoninergique légère à modérément sévère, **les symptômes disparaissent** généralement dans les 24 heures ou dans les quelques jours (en fonction de la demi-vie du médicament) qui suivent l'arrêt du médicament responsable et l'administration des soins de soutien. Les cas de toxicité sérotoninergique sévère se résolvent aussi complètement, sauf si le traitement a été initié tardivement et qu'une défaillance de plusieurs organes survient. Si la prise en charge est rapide, le taux de mortalité est < 1 %.

Après la guérison, la possibilité de réinstaurer un seul médicament sérotoninergique - éventuellement à une dose plus faible - peut être évaluée sur base individuelle. Le cas échéant, le patient doit faire l'objet d'un suivi étroit.

Quels médicaments ?

Le tableau 1 et le tableau 2 reprennent les médicaments qui ont été associés à une toxicité sérotoninergique (liste non exhaustive, source : Stockley's Drug Interactions). Le Stockley's Drug Interactions distingue :

- les médicaments qui sont souvent mis en corrélation avec une toxicité sérotoninergique et qui ont un mécanisme clairement décrit pour l'élévation des concentrations de sérotonine : les « principaux médicaments sérotoninergiques » et
- les autres médicaments pour lesquels un risque de toxicité sérotoninergique a été suggéré, mais où le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées.

Tableau 1 : Principaux médicaments associés au syndrome sérotoninergique (liste non exhaustive) et leur mécanisme

Principaux médicaments sérotoninergiques	Mécanisme
amphétamines : dexamphétamine (préparation magistrale uniquement), lisdexamfétamine	• augmentation de la libération de sérotonine
les antidépresseurs suivants : • les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) • les IRSN (duloxétine, venlafaxine) • certains ATC : clomipramine, imipramine • la vortioxétine • le millepertuis (*Hypericum perforatum*) • la trazodone • les inhibiteurs des MAO phénelzine (préparation magistrale uniquement) et moclobémide	• les inhibiteurs des MAO : inhibition de la métabolisation de la sérotonine • les autres : inhibition de la recapture de la sérotonine
la chlorphénamine	inhibition de la recapture de la sérotonine
la dapoxétine (ISRS)	inhibition de la recapture de la sérotonine et de la métabolisation de la sérotonine
le dextrométorphane	augmentation de la libération de sérotonine + inhibition de la recapture de la sérotonine
le linézolide	inhibition de la métabolisation de la sérotonine
le bleu de méthylène	inhibition de la métabolisation de la sérotonine
les opioïdes suivants : fentanyl, méthadone, péthidine, tramadol	inhibition de la recapture de la sérotonine NB pour la péthidine et le tramadol : + augmentation de la libération de sérotonine
les drogues : cocaïne, ecstasy	augmentation de la libération de sérotonine + inhibition de la recapture de la sérotonine

Tableau 2 : Autres médicaments pour lesquels un risque de toxicité sérotoninergique a été suggéré, mais où le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées

Autres médicaments pour lesquels un risque de toxicité sérotoninergique a été suggéré	Mécanisme suggéré
les antidépresseurs suivants : • les ATC amitriptyline, dosulépine, nortriptyline, mélitracène (attention : les autres ATC sont cités parmi les « principaux médicaments sérotoninergiques ») • la bupropione • la mirtazapine	• les ATC amitriptyline, dosulépine, nortriptyline, mélitracène : mécanisme inconnu • bupropione : inhibition de la recapture de la sérotonine • mirtazapine : augmentation de la libération de sérotonine
le lithium	augmentation de la réponse des récepteurs post-synaptiques
les inhibiteurs de la MAO-B utilisés dans la maladie de Parkinson : sélégiline, rasagiline et safinamide (note : la sélégiline perd sa sélectivité à des doses > 10 mg par jour)	inhibition de la métabolisation de la sérotonine
le méthylphénidate	inconnu - pas d'inhibition significative de la recapture de la sérotonine

les opioïdes suivants : buprénorphine, codéine, morphine, oxycodone, tapentadol (attention : d'autres opioïdes sont cités parmi les principaux médicaments sérotoninergiques)	inconnu
les triptans	agoniste des récepteurs de la sérotonine

Ne pas confondre avec le syndrome malin des antipsychotiques, la toxicité anticholinergique ou l'hyperthermie maligne

D'autres syndromes provoqués par des médicaments, tels que le syndrome malin des antipsychotiques, mais aussi la toxicité anticholinergique et l'hyperthermie maligne, sont souvent confondus avec la toxicité sérotoninergique. Les signes et symptômes distinctifs sont les suivants (source : BMJ Best-Practice) :

- **Syndrome malin des antipsychotiques** :
  - Antécédent d'exposition aux antipsychotiques sauf si le patient prend plusieurs médicaments, dont des sérotoninergiques (dans ce cas, penser au syndrome sérotoninergique).
  - Apparition lente des symptômes, généralement sur plusieurs jours. Non dose-dépendant (idiosyncrasique).
  - Bradykinésie, rigidité extrapyramidale, instabilité autonome. Pas d'hyperactivité neuromusculaire.
- **Syndrome anticholinergique central**
  - Antécédent d'exposition aux anticholinergiques (cf. Intro.6.2.3.).
  - Absence de bruits intestinaux.
  - Sécheresse cutanée.
  - Pas d'hyperactivité neuromusculaire.
- **Hyperthermie maligne**
  - Antécédent d'exposition aux anesthésiques.
  - Survenue périopératoire.
  - Pas d'hyperactivité neuromusculaire.

Conclusion du CBI

- Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable rare, mais potentiellement grave.
- Pensez au syndrome sérotoninergique lorsque des symptômes caractéristiques apparaissent chez des patients qui combinent différents médicaments sérotoninergiques (notamment des antidépresseurs, le lithium, des amphétamines), ou qui associent des médicaments sérotoninergiques à des drogues illicites (cocaïne, MDMA), ou encore après une prise massive de médicaments sérotoninergiques.
- Il est important de notifier des cas suspectés (via le sitenotifieruneffetindesirable.be).

Sources

1 Stockley's drug Interactions. Drugs with serotonergic activity + Other drugs with serotonergic activity. (Latest modification: 01-Apr-2025). Via MedicinesComplete (payant). Dernière consulation le 01/09/2025.

2 Stockley's drug interactions. Trazodone + SSRIs / SSRIs + St John's wort (*Hypericum perforatum*) / SSRI's + Opioids; Tramadol. Dernière consultation le 01/09/2025.

3 Stockley's drug Interactions. Table 36.3 Drugs associated with serotonin toxicity (list not exhaustive). Via MedicinesComplete (betalend). Dernière consulation le 01/09/2025.

4 Martindale: The Complete drug Reference. Serotonine syndrome.). Via MedicinesComplete (betalend). Dernière consulation le 01/09/2025.

5 BMJ Best Practice. Serotonine syndrome. (Last updated : Oct 07,2022). Dernière consulation le 01/09/2025.

Lu pour vous

L'asthme chez les enfants : les bêta-mimétiques à courte durée d'action ont-ils fait leur temps ?

Une étude randomisée menée auprès d'enfants atteints d'une forme légère d'asthme avait pour but de déterminer si l'utilisation à la demande d'une association de budésonide et de formotérol (à savoir un corticostéroïde inhalé (CSI) et un β_2-mimétique à longue durée d'action (LABA)) constituerait un meilleur choix thérapeutique que l'utilisation à la demande d'un β_2-mimétique à courte durée d'action (SABA).

Messages clés

- L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les enfants. Il se présente généralement sous une forme légère et intermittente qui ne nécessite pas de traitement d'entretien.
- Une étude randomisée montre que, chez les enfants de 5 à 15 ans souffrant d'asthme léger, l'utilisation à la demande d'une association de budésonide (CSI) et de formotérol (LABA) est plus efficace que l'utilisation à la demande de salbutamol (SABA) en monothérapie pour prévenir les crises d'asthme. Le profil d'innocuité est comparable.
- Il s'agit de la première étude comparative démontrant la supériorité de l'association CSI+LABA à la demande chez les enfants atteints d'asthme léger et d'un argument solide contre l'utilisation à la demande d'un SABA uniquement.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- L'asthme est une maladie chronique courante chez les enfants. Elle est susceptible d'entraîner une diminution de la qualité de vie, une morbidité importante et, dans de rares cas, le décès.
- Chez la plupart des enfants qui en sont atteints, elle se présente sous une forme légère et intermittente qui ne nécessite pas de traitement d'entretien.[1]
- L'utilisation à la demande d'un β_2-mimétique à courte durée d'action (SABA) en monothérapie est déconseillée dans plusieurs guidelines.[2,3,6]
  Ces guidelines s'appuient sur des études qui ont montré que l'utilisation à la demande d'un SABA entraîne un risque plus élevé de crise d'asthme sévère, d'hospitalisation et de décès par rapport à un traitement comprenant des corticostéroïdes inhalés (CSI).
- La recommandation d'utiliser à la demande une association de budésonide (CSI) et de formotérol (LABA) chez les enfants atteints d'asthme léger est basée sur une extrapolation d'études menées chez des adolescents et des adultes. Il n'existait pratiquement aucune donnée sur les enfants plus jeunes. Cette étude[4,5] a été la première à examiner l'efficacité et l'innocuité de l'association de budésonide+formotérol chez les enfants.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, ouverte et multicentrique menée entre janvier 2021 et juin 2023 en Nouvelle-Zélande.
- **Participants** : 360 enfants (âgés de 5 à 15 ans) diagnostiqués asthmatiques qui, au début de l'étude, utilisaient exclusivement des SABA à la demande.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants : selon le parent ou le soignant, l'enfant avait été diagnostiqué asthmatique par un médecin dans le passé et répondait à au moins l'un des critères suivants :

- Utilisation d'un SABA pendant au moins trois jours consécutifs au cours de l'année écoulée ;
- Utilisation moyenne de SABA d'au moins deux jours par mois au cours de l'année écoulée ;
- Consultation médicale urgente en raison d'une aggravation des symptômes au cours de l'année écoulée.

Les **critères d'exclusion** étaient les suivants :

- Utilisation d'autres médicaments que des SABA pour le traitement de l'asthme au cours des six mois précédents ;
- Utilisation de plus de six inhalateurs SABA au cours de l'année écoulée ;
- Hospitalisation de plus de 24 heures pour asthme au cours de l'année écoulée ;
- Antécédents d'hospitalisation en soins intensifs en raison d'une crise d'asthme menaçant le pronostic vital.

- Les enfants ont été randomisés entre le groupe intervention (association fixe de budésonide 50 µg et de formotérol 3 µg, deux inhalations à la demande) et le groupe témoin (salbutamol 100 µg, deux inhalations à la demande). Les deux groupes utilisaient une chambre d'expansion.
- La randomisation a été stratifiée en tenant compte de la tranche d'âge (5-11 et 12-15 ans) et des antécédents de crise d'asthme sévère au cours des 12 derniers mois.
- Les participants ont été suivis pendant 52 semaines.
- **Critère d'évaluation primaire** : nombre de crises d'asthme (modérées à sévères) par participant et par an.

> Une crise d'asthme était considérée comme modérée lorsqu'elle nécessitait un contrôle médical, sans administration de corticostéroïdes par voie systémique.
> Une crise d'asthme était considérée comme sévère lorsqu'elle nécessitait un contrôle médical et l'administration de corticostéroïdes par voie systémique.

- **Principaux critères d'évaluation secondaires** : nombre de crises d'asthme sévères ; nécessité d'intensifier le traitement ; nombre de jours d'hospitalisation pour asthme ; jours d'absence scolaire pour cause d'asthme ; utilisation de corticostéroïdes par voie systémique ; croissance ; effets indésirables (graves).

Résultats en bref

- 360 enfants ont été inclus, dont 179 dans le groupe intervention (âge moyen de 10,1 ans) et 181 dans le groupe témoin (âge moyen de 9,9 ans).
- **Critère d'évaluation primaire :** le nombre de crises d'asthme par participant et par an était plus faible dans le groupe budésonide+formotérol que dans le groupe salbutamol (0,23 contre 0,41 ; RR : 0,55 [IC 95 % : de 0,35 à 0,86]).
  Les **analyses en sous-groupes** montrent un avantage du traitement combiné surtout chez les enfants plus âgés (≥12 ans) et chez les garçons. Le fait que l'enfant ait déjà subi une crise d'asthme sévère au cours de l'année précédant l'étude n'a pas d'incidence sur les résultats. Les auteurs considèrent ces résultats comme exploratoires en raison du nombre limité de participants par sous-groupe.

  > – Enfants de 12-15 ans : RR : 0,06 [IC 95 % : de 0,01 à 0,43]
  > – Enfants de 5-11 ans : RR : 0,72 [IC 95 % : de 0,46 à 1,12]
  > – Garçons : RR : 0,30 [IC 95 % : de 0,15 à 0,58]
  > – Filles : RR : 0,94 [IC 95 % : de 0,52 à 1,68]

- **Critères d'évaluation secondaires :**
  – **Pas de différence statistiquement significative concernant le nombre de crises d'asthme sévères**.
  – Le pourcentage de participants ayant eu **au moins une crise d'asthme** était plus faible avec l'association budésonide+formotérol qu'avec le salbutamol.

  > Dans le groupe budésonide+formotérol, 17 % des participants ont eu au moins une crise d'asthme, contre 32 % dans le groupe salbutamol, OR : 0,43 [IC 95 % : de 0,24 à 0,75].

  – La nécessité d'**intensifier le traitement** était moins fréquente dans le groupe budésonide+formotérol que dans le groupe salbutamol.

  > Le pourcentage de participants n'ayant pas eu besoin d'une intensification du traitement était de 81 % dans le groupe budésonide+formotérol, contre 70 % dans le groupe salbutamol, OR : 1,86 [IC 95 % : de 1,07 à 3,22].

  – Aucune différence n'a été constatée concernant le nombre d'**effets indésirables (graves)**.

  > Des effets indésirables sont survenus chez 91 % des participants du groupe budésonide+formotérol, contre 92 % dans le groupe salbutamol, OR : 0,79 [IC 95 % : de 0,35 à 1,79].
  > Des effets indésirables graves sont survenus chez 3 % des participants du groupe budésonide+formotérol et chez 4 % des participants du groupe salbutamol, OR : 0,62 [IC 95 % : de 0,17 à 2,24].
  > Il y a eu quatre hospitalisations pour asthme, dont trois dans le groupe budésonide+formotérol.

  – **Pas de différence significative pour les autres critères d'évaluation secondaires.**

Limites de l'étude

- La conception ouverte de l'étude augmente le risque de biais.
- L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de crises d'asthme sévères. Ce résultat va à l'encontre des prévisions basées sur des études antérieures (notamment l'étude SYGMA menée chez des adolescents). Les auteurs ont avancé plusieurs explications à cela :
  – Au cours de l'étude, le nombre de crises sévères a été moins important que prévu. Cela peut s'expliquer par le fait que cette étude a été menée pendant la pandémie de COVID-19, au cours de laquelle des mesures sanitaires strictes et une circulation réduite des virus des voies respiratoires ont contribué à un nombre de crises d'asthme sévères inférieur aux prévisions.

- La dose de budésonide utilisée dans cette étude était inférieure à celle utilisée dans l'étude SYGMA.
- Au cours de l'étude, les participants du groupe (témoin) salbutamol sont passés près de deux fois plus souvent à l'étape suivante du traitement, à savoir le traitement d'entretien aux CSI, par rapport aux participants du groupe intervention. Ils étaient donc probablement mieux protégés contre les crises sévères.

Commentaire du CBIP

- Bien que les guidelines de la GINA et du NICE déconseillent depuis un certain temps l'utilisation à la demande d'un β2-mimétique à courte durée d'action (SABA) en monothérapie chez les enfants atteints d'asthme léger, et recommandent plutôt soit d'utiliser à la demande une association de CSI et de LABA à action rapide, soit de commencer directement un traitement d'entretien aux CSI, cette recommandation était jusqu'à présent exclusivement basée sur des données chez les adolescents et les adultes. L'étude parue dans *The Lancet*[4,5] dont il est question ici apporte désormais également des arguments en faveur de l'utilisation à la demande d'une association de budésonide et de formotérol chez les enfants présentant des symptômes d'asthme léger.
- Une analyse en sous-groupes a révélé un effet plus important chez les enfants plus âgés (≥12 ans) et chez les garçons, ce qui souligne la nécessité de mener des recherches supplémentaires chez les enfants plus jeunes.
- Contrairement aux attentes, l'étude n'a pas mis en évidence d'effet statistiquement significatif sur le nombre de crises d'asthme sévères. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la prise en charge optimale chez les enfants.
- Le dosage utilisé dans l'étude (budésonide 50 µg et formotérol 3 µg) n'est pas commercialisé chez nous. Les associations budésonide+formotérol disponibles sur notre marché ne sont autorisées pour le traitement à la demande de l'asthme qu'à partir de l'âge de 12 ans (situation au 13/11/2025) : budésonide 80 µg et formotérol 4,5 µg ; budésonide 160 µg et formotérol 4,5 µg ; et budésonide 320 µg et formotérol 9 µg.

Noms des spécialités concernées :

- Salbutamol : Airomir®, Novolizer Salbutamol (Viatris)®, Ventolin® (cf. Répertoire)
- Formotérol+budésonide : Airbufo®, Bufomix®, Symbicort® (cf. Répertoire)

Glossaire

- CSI : corticostéroïdes inhalés
- GINA : *Global Initiative for Asthma*, une organisation indépendante qui élabore des guidelines et recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'asthme.
- LABA : *long-acting beta-agonist* ou β_2-mimétique à longue durée d'action
- SABA : *short-acting beta-agonist* ou β_2-mimétique à courte durée d'action

Sources

1 Asthma in children - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US.; Retrieved 17/10/2025 from https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782

2 Global Initiative for Asthma. (2025). *Global strategy for asthma management and prevention: 2025 update* https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report_2025-WEB-WMS.pdf

3 Congleton, J. (2025). NICE/BTS/SIGN asthma guidelines: a breath of fresh AIR. Drug and Therapeutics Bulletin, 63(7), 98-98.

4 Hatter, L., Holliday, M., Oldfield, K., Kearns, C., Barry, T., Black, M., ... & Zazulia, K. (2025). Budesonide–formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. The Lancet 2025;406:1473-83 (doi)

5 McDonald, V. M. (2025). Anti-inflammatory reliever therapy for children with asthma. The Lancet.

6 *DynaMed*. (n.d.). *Chronic asthma in children*. Retrieved 17/10/2025, from https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/chronic-asthma-in-children

Lu pour vous

Un nouvel outil pour un usage plus rationnel des antibiotiques chez l'enfant. L'étude belge ARON

Trop souvent, les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Il est dès lors crucial de poursuivre les efforts en vue d'un usage rationnel des antibiotiques. Une étude belge, financée par le KCE et publiée dans le *Lancet*, a évalué si un outil d'aide à la décision clinique est à même d'aider les médecins à déterminer si un antibiotique est nécessaire ou non.

Messages clés

- L'étude a été menée auprès de médecins généralistes et de pédiatres exerçant dans les soins ambulatoires en Belgique et a inclus des enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui consultaient pour un épisode d'infection aiguë.
- Les investigateurs ont comparé les soins habituels (*groupe témoin*) à l'application d'un outil d'aide à la décision clinique (*groupe intervention*) fondé sur :
  (1) un arbre décisionnel diagnostique validé pour exclure les infections sévères (intuition du médecin que « quelque chose ne tourne pas rond », essoufflement, fièvre > 40 °C),
  (2) un dosage *point-of-care* ciblé de la CRP et
  (3) des « filets de sécurité » (*safety-netting advice*).
- **Résultat : les prescriptions d'antibiotiques ont été moins nombreuses dans le groupe intervention, sans augmentation des risques**. Dans le groupe intervention, 16 % des enfants ont reçu une prescription pendant la consultation, contre 22 % dans le groupe témoin (réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, *Number Needed to Treat* de 20, environ). L'application de l'outil d'aide à la décision clinique ne s'est pas traduite par un allongement de la durée de la maladie, ni par une augmentation du nombre d'examens complémentaires, de consultations ou de prescriptions d'antibiotiques pendant la période de suivi de 30 jours.
- Les auteurs ayant commenté l'article dans le *Lancet* ont souligné la grande robustesse de conception et d'exécution de l'étude, ainsi que son importance clinique. La possibilité et la réussite d'une implémentation à grande échelle de l'outil d'aide à la décision clinique dépend entre autres de son rapport coût-efficacité mais aussi de l'intuition clinique du médecin et de l'accès à des dosages rapides de la CRP.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- **L'antibiorésistance constitue un problème de santé mondial**, responsable chaque année de millions/centaines de milliers de décès.

> En 2019, il a été estimé qu'environ 5 millions de décès (604 000 dans les pays à revenu élevé) étaient associés à l'antibiorésistance, dont environ 1,3 million (141 000 dans les pays à revenu élevé) étaient directement attribuables à l'antibiorésistance (cf. Folia de novembre 2022). En d'autres termes, environ 5 millions de décès résultent d'infections qui ne se seraient pas manifestées s'il n'y avait pas eu de germe résistant (par exemple, les infections nosocomiales) et 1,3 million de décès qui ne se seraient pas manifestés si le germe résistant avait été un germe non résistant.

- Le lien entre l'**usage d'antibiotiques** et l'antibiorésistance est clairement établi. Et trop souvent, **les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë** se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Il est dès lors crucial de poursuivre les efforts en vue d'un usage rationnel des antibiotiques.
- Les médecins généralistes invoquent souvent l'**incertitude du diagnostic** pour justifier la prescription d'antibiotiques. Une revue Cochrane (2022)[1] a révélé que les dosages *point-of-care* de la CRP pourraient aider les médecins à prescrire moins d'antibiotiques chez les patients atteints d'infections aiguës des voies respiratoires. Les auteurs de la revue Cochrane soulignaient la nécessité de réaliser des études supplémentaires chez les enfants et de mener des recherches en vue de valider les valeurs seuils de la CRP. Les investigateurs de l'étude belge ARON ont évalué si un **outil d'aide à la décision clinique** pouvait **aider** les médecins avec une pratique ambulatoire à décider s'il faut prescrire ou non des antibiotiques chez les enfants atteints d'une infection aiguë. L'outil d'aide à la décision clinique reprenait un arbre décisionnel validé pour l'exclusion d'une infection sévère, un dosage *point-of-care* ciblé de la CRP et des « filets de sécurité ».[2] L'étude était financée par le KCE.

Conception de l'étude

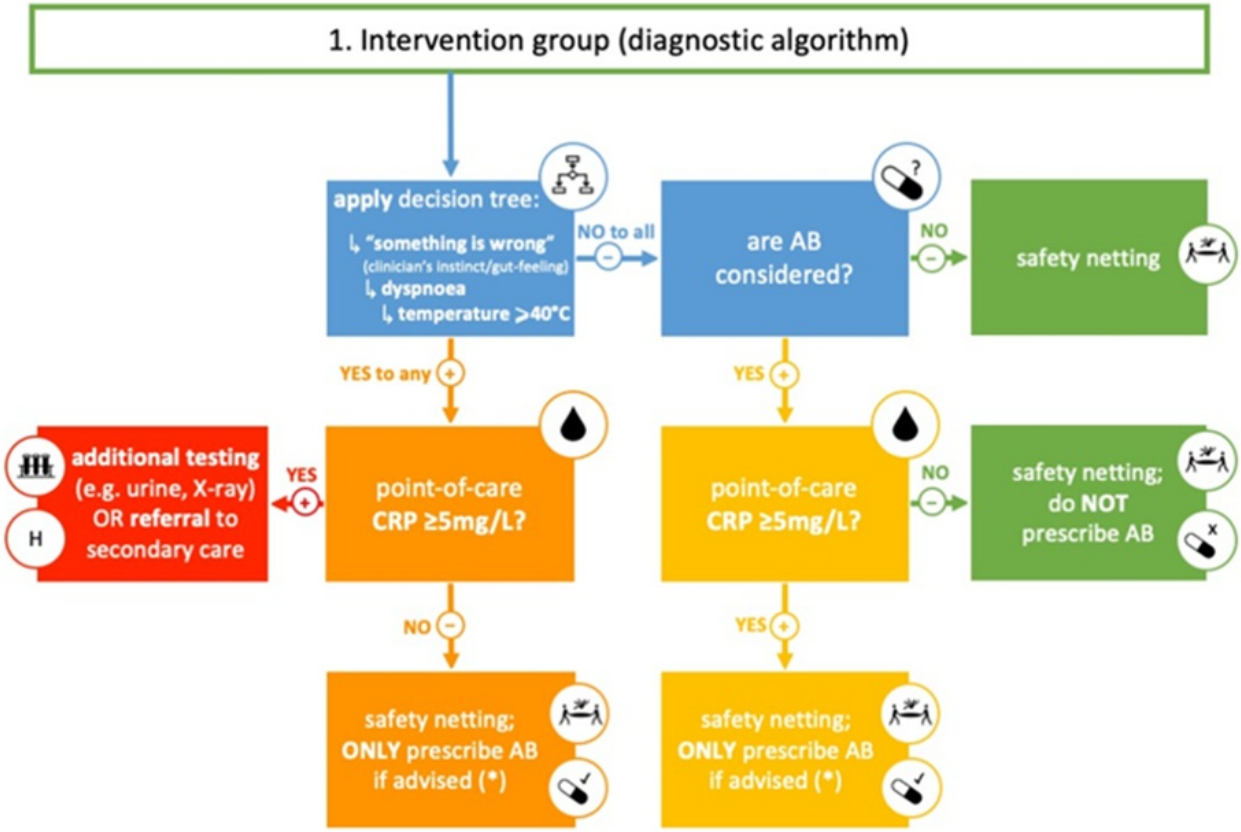
- Étude contrôlée randomisée par grappes, pragmatique et multicentrique (période 2021-2023), auprès de médecins généralistes et de pédiatres exerçant dans les pratiques ambulatoires en Belgique. Les participants à l'étude étaient des enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui consultaient pour un épisode d'infection aiguë (c.-à-d. ≤ 10 jours).
- 171 cabinets ont été randomisés soit vers l'utilisation de l'**outil d'aide à la décision clinique** (82 cabinets, avec **2 988 enfants** : le *groupe intervention*), soit vers les **soins habituels** (89 cabinets, avec **3 762 enfants** : le *groupe témoin*). Avant le début de l'étude, les

médecins des deux groupes ont bénéficié d'une formation aux recommandations en vigueur pour la prescription rationnelle d'antibiotiques chez les enfants en pratique ambulatoire (guide BAPCOC, version d'application au moment de l'étude datant de novembre 2019, et réunion de consensus de l'INAMI de 2016 sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant).

- L'**outil d'aide à la décision clinique** utilisé dans le groupe intervention se composait des éléments suivants :
  - Un *arbre décisionnel diagnostique validé* pour exclure les infections sévères nécessitant une hospitalisation : intuition du médecin que « quelque chose ne tourne pas rond », essoufflement, fièvre > 40 °C.
  - Un *dosage point-of-care ciblé de la CRP*: dosage de la CRP sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt (résultat dans les 4 minutes), avec une valeur seuil de 5 mg/L.
  - Des « filets de sécurité » (*safety-netting advice*) : une information écrite permettant aux parents d'évaluer quand reconsulter en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation de la maladie.

La **Figure 1** illustre l'algorithme diagnostique de l'outil d'aide à la décision clinique. Chaque intervention débute par le recours aux questions de l'arbre décisionnel. Selon ses réponses, le médecin est dirigé vers une autre question ou action. Si le médecin décide de prescrire des antibiotiques, cette prescription doit suivre les recommandations en vigueur. La figure (en anglais) est reprise du site web arontrial.be, avec l'aimable autorisation du premier auteur de la publication dans le *Lancet*.

Figure 1. Algorithme diagnostique de l'outil d'aide à la décision clinique [(*): guide BAPCOC et réunion de consensus de l'INAMI sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en pratique ambulatoire]



- **Critère d'évaluation primaire** (analyse de supériorité) : nombre d'enfants recevant une prescription d'antibiotiques (tant pour une antibiothérapie immédiate qu'une prescription différée) pendant la consultation de référence (= jour 0, avec suivi de 30 jours).
- **Critères d'évaluation co-primaires** (analyse de non-infériorité) : nombre de jours jusqu'au rétablissement complet ; nombre d'enfants soumis à des examens complémentaires (p. ex. radio du thorax, analyse de sang ou d'urine) pendant la consultation de référence et/ou le suivi ; nombre de nouvelles consultations pendant le suivi ; nombre d'enfants ayant reçu une prescription d'antibiotiques pendant le suivi.
- **Critères d'évaluation exploratoires** (puissance statistique insuffisante pour tester ces critères) : nombre d'orientations vers l'hôpital ou d'hospitalisations et décès, entre autres.

Résultats en bref

- 92 % des enfants ont été inclus par un médecin généraliste.
- L'âge médian des enfants était de **3,8 ans** [6m-1a : 29 % ; 2-6a : 45 % ; 7-12a : 26 %]. 51 % étaient des garçons.
- Les médecins du groupe intervention ont déclaré s'être tenus à l'outil d'aide à la décision clinique pour 95 % des enfants.
- **Critère d'évaluation primaire : les prescriptions d'antibiotiques ont été moins nombreuses dans le groupe intervention** que dans le groupe témoin durant la consultation de référence : 16 % contre 22 % respectivement, soit une réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, avec un *Number Needed to Treat* de 20 environ ; *odds-ratio* ajusté de 0,72. Les résultats étaient statistiquement significatifs.

  - *Odds-ratio* ajusté de **0,72** (IC à 95 % de 0,55 à 0,94). Réduction absolue du risque ajustée de **5,1%** (IC à 95 % de 1,0 à 8,5).
  - NB : 75 % des prescriptions concernaient l'amoxicilline, sans grande différence entre les groupes.

- **Critères d'évaluation co-primaires :** l'application de l'outil d'aide à la décision clinique **ne** s'est **pas** traduite par un allongement de la durée de la maladie, ni par une augmentation du nombre d'examens complémentaires, de consultations ou de prescriptions d'antibiotiques pendant la période de suivi.

  Groupe intervention contre groupe témoin :
  - nombre moyen de jours jusqu'au rétablissement complet : 4,6 contre 4,7 (non inférieur) ;
  - nombre d'enfants soumis à des examens complémentaires pendant la consultation de référence et/ou le suivi : 11 % contre 14 % (non inférieur) ;
  - nombre de nouvelles consultations pendant le suivi : 26 % contre 26 % (non inférieur) ;
  - nombre d'enfants ayant reçu une prescription d'antibiotiques pendant le suivi : 10 % contre 11 % (non inférieur).

- **Critères d'évaluation exploratoires** : il n'y a pas eu de différences entre les groupes en ce qui concerne les orientations vers l'hôpital ou la réalisation d'examens complémentaires pendant la période de suivi, ni en ce qui concerne les hospitalisations au moment de la consultation de référence. Aucun enfant n'est décédé pendant l'étude.
- Un **événement indésirable** a été signalé chez 102 enfants ; 90 d'entre eux ont dû être hospitalisés (événement « grave ») : 30 (1 %) dans le groupe intervention et 60 (2 %) dans le groupe témoin. Les médecins traitants n'ont pas établi de lien de causalité entre les procédures de l'étude et les événements.

Limites de l'étude

- Seuls les cabinets prêts à suivre une formation préalable ont participé à l'étude. Cela peut avoir influencé les pratiques de prescription à la fois dans le groupe témoin et dans le groupe intervention. La participation s'étant faite sur base volontaire, ceci a peut-être entraîné une surreprésentation des médecins les plus motivés dans l'étude.
- Un biais de sélection dans le recrutement des enfants ne peut être exclu.

Quelques commentaires

- Cette étude menée auprès de médecins généralistes et pédiatres exerçant dans des pratiques ambulatoires belges démontre que l'outil d'aide à la décision clinique **a entraîné une réduction des prescriptions d'antibiotiques chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans atteints d'une infection aiguë** : réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, *Number Needed to Treat* de 20, environ. Le constat selon lequel les médecins ont appliqué l'outil d'aide à la décision clinique chez 95 % des enfants soutient sa faisabilité et son acceptabilité en pratique quotidienne. L'étude se base toutefois sur des pratiques de médecins motivés qui suivent les recommandations de la BAPCOC, et on peut affirmer que les médecins du groupe témoin ont administré des « soins habituels optimaux ».
- Les **auteurs ayant commenté l'étude dans le *Lancet*[3]** ont souligné la grande robustesse de conception et d'exécution de l'étude, ainsi que son importance clinique. D'après ces auteurs, la **plus grande force** de l'étude réside dans l'utilisation séquentielle de l'arbre décisionnel diagnostique, puis d'un dosage *point-of-care* de la CRP en cas de score positif dans l'algorithme décisionnel. De ce fait, les médecins prescrivent possiblement moins d'antibiotiques « par simple sécurité », ce qui pourrait expliquer la réduction des prescriptions.[3]
- La possibilité et la réussite d'une **implémentation** à grande échelle de l'outil d'aide à la décision clinique dépend entre autres de son rapport coût-efficacité (ceci fera l'objet d'une publication ultérieure) mais aussi de l'intuition clinique du médecin et de l'accès à des dosages rapides de la CRP. De même, il convient de mener des études complémentaires pour évaluer l'efficacité clinique, l'innocuité et le rapport coût-bénéfice dans d'autres pays avant que l'outil d'aide à la décision clinique ne puisse y être mis en œuvre.[2]

Sources

1 Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 10. Art. No.: CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3

2 Verbakel JY, Burvenich R, D'hulster E et al. A clinical decision tool including a decision tree, point-of-care testing of CRP, and safety-netting advice to guide antibiotic prescribing in acutely ill children in primary care in Belgium (ARON): a pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *The Lancet* 2025;406:1599-610 (doi 10.1016/S0140-6736(25)01239-5). Voir aussi sit Web KCE. Le potocole de l'étude a été publié dans BMJ Open (doi:10.1136/bmjopen-2021-058912).

3 Hay AD, Brown E. Comment. Reducing just-in-case primary care antibiotic prescribing in children.*The Lancet* 2025;406:1538-40 (doi: 10.1016/ S0140-6736(25)01336-4)

Auditorium

Nouvel e-learning: insuffisance rénale chronique: ralentir la maladie avec les médicaments néphroprotecteurs

Vous êtes régulièrement confronté·e à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) dans votre pratique ? Vous vous demandez comment les suivre et les accompagner de manière optimale ? Ou vous souhaitez pouvoir expliquer à votre patient pourquoi le néphrologue lui a prescrit certains médicaments ?

Notre nouvel e-learning sur l'IRC vous aide à y voir plus clair ! À l'aide de quelques cas pratiques, cet e-learning vous apprend :

- quand initier les médicaments permettant de ralentir la progression de l'IRC
- comment doser correctement ces médicaments
- à quoi faire attention lors du suivi de vos patients

Quelques bases vous sont également données pour vous familiariser avec la prise en charge globale de ces patients.
Attention : cet e-learning n'aborde pas la prise en charge de l'insuffisance rénale *terminale*, qui relève de la compétence du néphrologue.

Ce module s'adresse surtout aux médecins, mais les pharmaciens intéressés par le traitement de l'insuffisance rénale sont aussi les bienvenus. Ce module ne propose pas de conseils utiles à la pratique du pharmacien, mais vous permettra, en tant que pharmacien, de mieux comprendre le cadre thérapeutique et la collaboration avec les médecins.

Intéressé·e ? Suivez dès maintenant cet e-learning et renforcez vos connaissances sur les traitements médicamenteux dans l'insuffisance rénale chronique !

Durée totale : 1 heure
Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens
Une fois inscrit·e, vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne!

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments novembre 2025

Nouveautés en médecine spécialisée
- cinacalcet (Cinacalcet AB®) : hyperparathyroïdie secondaire
- vaccin sous-unitaire COVID-19 (Bimervax LP.8.1®): prévention de la COVID-19

Nouveaux dosages
- diosmine 900 mg + flavonoïdes 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®) : maladie veineuse et hémorroïdaire
- leuproréline (Camcevi®) : traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant
- norépinéphrine (Mivuxin®) : traitement de l'hypotension induite par l'anesthésie

Nouvelles formulations
- ciprofloxacine suspension buvable (Ciproxine® susp. buvable)

Remboursements
- calcitonine (Miacalcic®) 50UI : traitement de l'hypercalcémie et de la maladie de Paget
- dupilumab (Dupixent®) : traitement de l'œsophagite à éosinophiles
- fruquintinib (Fruzaqla®▼): traitement du cancer colorectal métastasique

Arrêts de commercialisation
- kétoprofène systémique (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- térazosine 2mg (Terazosab®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels lanotification 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/1,73m^2).
contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m^2), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 octobre 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de décembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 novembre 2025.

Nouveautés en médecine spécialisée

cinacalcet (Cinacalcet AB®)

Le **cinacalcet (Cinacalcet AB®**, chapitre 5.7.1., voie orale) a pour indication le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les adultes dialysés (synthèse du RCP).[1] Il s'agit du médicament générique du Mimpara® qui n'est plus commercialisé depuis septembre 2025. Il est disponible aux mêmes dosages et sous la même forme que le Mimpara®.

Coût: 87,45€ (30 mg), 154,23€ (60 mg), 216,73€ (90 mg) remboursé en catégorie ou , voir conditions et remboursement.

vaccin sous-unitaire COVID-19 (Bimervax® LP.8.1)

Le **vaccin sous-unitaire COVID-19 (Bimervax® LP.8.1** , chapitre 12.1.1.16., administration intramusculaire) a pour indication l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 chez les patients âgés de 12 ans et plus (synthèse du RCP).[1]
Il s'agit d'un vaccin à protéines recombinant contenant un homodimère de fusion du domaine de liaison au récepteur de la protéine spike recombinante du virus SARS-CoV-2 (souches Omicron LP.8.1-LP.8.1).
L'injection unique a lieu par voie intramusculaire, indépendamment du statut de vaccination antérieur contre la COVID-19.
Pour les personnes ayant déjà été vaccinées par un vaccin contre la COVID-19, le Bimervax® LP.8.1 doit être administré au moins 6 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Chez les personnes immunodéprimées, des doses supplémentaires peuvent être administrées, conformément aux recommandations officielles.
Le risque de réaction anaphylactique (présence de polysorbate 80) est rare mais ne peut pas être exclu. Dès lors, une surveillance d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.
Commentaire du CBIP
Ce vaccin est disponible dans certains hôpitaux universitaires de Flandre et est destiné aux patients ne pouvant pas recevoir le vaccin COVID à ARNm.
Le vaccin à ARNm dirigé contre le SARS-CoV-2 pour la saison 2025-2026 est également dirigé contre le variant LP.8.1. Pour plus d'informations, voir l'article Folia de septembre 2025.

Efficacité

- L'efficacité du Bimervax® LP.8.1 est extrapolée à partir des données sur l'immunogénicité de vaccins Bimervax® antérieurs.
- Le Bimervax® a déclenché des taux d'anticorps inférieurs contre la souche originale du SARSCoV2 par rapport au Comirnaty® mais il a entrainé des taux d'anticorps plus élevés contre les variants Bêta et Omicron. Des taux comparables contre le variant Delta ont été observés.[2]

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquemment rapportés : douleur au site d'injection, céphalées, fatigue et myalgie.
- Grossesse et allaitement :
  - Grossesse : il n'existe pas de données sur l'utilisation du Bimervax® LP.8.1 chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères. En cas d'administration, le rapport bénéfice/risque doit être évaluée pour la mère et le fœtus.
  - Allaitement : l'exposition systémique chez la femme allaitante est négligeable, aucun effet chez l'enfant allaité n'est attendu.
- Précautions particulières :
  - Le risque de réaction anaphylactique est rare mais il ne peut pas être exclu. Une surveillance d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

Posologie: 1 injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Nouveaux dosages

diosmine 900 mg + flavonoïdes 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®)

L'association de diosmine et de flavonoïdes (hespéridine) est commercialisée au dosage de 900 mg + 100 mg sous le nom de Diosmine/Hesperidine EG®. Cette association existait déjà au dosage de 450 mg + 50 mg dans d'autres spécialités. Elle a pour indications dans son RCP le traitement des signes et symptômes de la maladie veineuse chronique ainsi que le traitement des symptômes liés à la maladie hémorroïdaire aiguë.[1]
La prise en charge des problèmes veineux des membres inférieurs repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses consistant à porter des bas de contention adaptés, à pratiquer une activité physique régulière et à éviter la station debout prolongée. En ce qui concerne la maladie hémorroïdaire, l'utilisation des veinotropes est peu étayée, voir1.11. Veinotropes et capillarotropes.

Posologie :

- Maladie veineuse: 1 comprimé/jour.
- Maladie hémorroïdaire: 1,5 comprimé 2x/jour pendant les 4 premiers jours suivi d' 1 comprimé 2x/jour pendant 3 jours puis 1 comprimé/jour en dose d'entretien.

Coût : 22,60€ pour 30 comprimés, non remboursé au 30 octobre 2025.

leuproréline (Camcevi®)

La leuproréline (Camcevi®, injection sous-cutanée tous les 6 mois) est désormais commercialisée sous forme injectable à un dosage de 42 mg/ml. Elle a pour indication dans son RCP le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et est utilisée en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant (RCP).[1]

Une fois injectée, elle forme un dépôt de médicament et offre une libération continue de leuproréline pendant 6 mois.Elle était déjà commercialisée aux dosages de 7,5 mg (injection tous les mois), 22,5 mg (injection tous les 3 mois) et 45 mg (injection tous les 6 mois) dans la même indication sous le nom de Depo-Eligard®, voir 5.4.6. Analogues de la gonadoréline.
Coût : 309,15€ pour une injection de 42 mg/ml, remboursé en catégorie.

norépinéphrine (Mivuxin®)

La norépinéphrine est désormais commercialisée en solution injectable/pour perfusion au dosage de **5 µg/1ml** sous le nom de Mivuxin® (usage hospitalier). Elle a pour indication dans son RCP la restauration et le maintien de la pression artérielle **péri-opératoire** après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.[1]
La norépinéphrine existait déjà en solution injectable/pour perfusion au dosage de 1mg/ml et a pour indication les hypotensions aiguës, voir 1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë.
Le nouveau dosage (5 µg/ml) étant 200 fois moins concentré que le dosage existant (1mg/ml), il est important d'être attentif au dosage employé afin d'éviter toute confusion ou erreur lors de l'utilisation de norépinéphrine. En effet, la norépinéphrine (Mivuxin®) ne peut pas être utilisée pour le traitement des états hypotensifs aigus tels que les chocs en milieu de soins intensifs. De plus, la norépinéphrine 5 µg/ml est directement prête à l'emploi et **ne doit pas être diluée** comme c'est le cas pour la plupart des autres spécialités à base de norépinéphrine. Une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) a été envoyée aux professionnels de la santé à ce sujet.[2]

Coût : 127€ pour 10 flacons de 50 ml, non remboursé au 30 octobre 2025.

Nouvelles formulations

ciprofloxacine suspension buvable (Ciproxine® susp. buvable)

La ciprofloxacine (Ciproxine® susp. buvable) en suspension buvable ne sera plus commercialisée à partir du 1er décembre 2025. Elle est présentée sous forme d'un conditionnement de 2 x 100 ml. Un nouveau conditionnement de 1 x 100 ml sera commercialisé dès le 1er décembre 2025, mais il ne sera pas remboursé contrairement au conditionnement précédent. La ciprofloxacine a pour indications dans son RCP le traitement, entre autres, d'infections diverses telles que les infections des voies respiratoires, urogénitales, otite, et infections gastro-intestinales.[1]
En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables des quinolones, il est important de limiter leur utilisation à des infections compliquées ou sévères comme le préconise la BAPCOC.[2] Chez les enfants, le rapport bénéfice/risque doit être évalué en raison du risque éventuel d'atteinte des articulations. Les quinolones ont néanmoins une place dans certaines infections graves.
La ciprofloxacine sous forme de comprimés sécables reste disponible, voir 11.1.5. Quinolones.

Remboursements

calcitonine (Miacalcic®) 50UI

La calcitonine (Miacalcic®) 50 UI est désormais remboursée en catégorie **b**. Elle a pour indications dans son RCP la prévention de la perte osseuse suite à une immobilisation soudaine, le traitement de la maladie de Paget et le traitement de l'hypercalcémie maligne (synthèse du RCP).[1] La calcitonine 100 UI était déjà remboursée en catégorie **b** pour les mêmes indications. La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est limitée aux situations où les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués (lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire), voir 5.7.2. Calcitonine.

dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (Dupixent®) est désormais remboursé en catégorie pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les patients âgés d'au moins 1 an et pesant au moins 15 kg. Pour plus d'informations, voir conditions et remboursement.

fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Le fruquintinib (Fruzaqla®▼, usage hospitalier) est désormais remboursé en catégorie . Il a pour indication dans son RCP le traitement du cancer colorectal métastasique chez les adultes (synthèse du RCP).[1] Pour plus d'informations, voir les nouveautés médicamenteuses d'octobre et les conditions de remboursement.

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 lesite de l'AFMPS-Pharmastatut.

kétoprofène systémique (Rofenid®)

La forme orale de kétoprofène (Rofenid®) n'est plus commercialisée. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il avait pour indications dans son RCP le traitement de diverses affections ostéoarticulaires et le traitement de la douleur (maux de dents, dysménorrhée primaire et céphalées). Il n'existe plus de spécialités à base de kétoprofène systémique. Le kétoprofène par voie cutanée est encore disponible, mais il expose plus que les autres AINS locaux à des réactions allergiques et au risque de photosensibilité, voir 9.1.2.1. AINS à usage local. Des alternatives par voie systémique sont disponibles, voir 9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques. Au vu des effets indésirables fréquents des AINS, une évaluation du rapport bénéfice/risque est importante pour chaque utilisation.

mivacurium (Mivacron®)

Le mivacurium (Mivacron®, solution injectable, usage hospitalier), ayant pour indication la relaxation musculaire dans le cadre d'une anesthésie, n'est plus commercialisé. Il n'existe plus de spécialités à base de mivacurium. D'autres curares sont disponibles comme alternatives, voir 18.1.3. Curares (paralysants neuromusculaires).

térazosine 2 mg (Terazosab®)

La térazosine 2 mg (Terazosab®) n'est plus commercialisée. La térazosine a pour indications dans son RCP le traitement de l'hypertension (seule ou en association) ainsi que le traitement en monothérapie des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. La térazosine est encore disponible aux dosages de 5 et 10 mg. Afin d'éviter des hypotensions graves, il est conseillé de commencer avec un dosage de 1 mg, ce qui n'est plus possible avec les dosages disponibles en Belgique.
L'importation de la térazosine 2 mg en comprimés sécables est possible, voir Introduction 2.11.15.1. Les comprimés de 5 et 10 mg étant broyables, une préparation magistrale au dosage souhaité peut être envisagée comme alternative.

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 spécifiques

cinacalcet

1. Cinacalcet AB®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 octobre 2025.

Vaccin sous-unitaire COVID-19

1. Bimervax®LP.8.1 – Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 31 octobre 2025.
2. EMA. EPAR-Medicine overview. Bimervax®.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax Consulté le 31 octobre 2025.

diosmine 900 mg + flavonoïdes 100 mg

1. Diosmine/Hesperidine EG®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 octobre 2025.

leuproréline

1. Camcevi®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 29 octobre 2025.

norépinéphrine

1. Mivuxin®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 octobre 2025.

2. Direct Healthcare Professional Communication. DHPC. Mivuxin 5 microgrammes/ml (noradrénaline) solution injectable/pour perfusion – mise sur le marché d'une nouvelle spécialité. Consulté le 4 novembre 2025.

ciprofloxacine suspension buvable

1. Ciproxine®-Résumé des caractéristiques du Produit. Consulté le 29 octobre 2025.

2. BAPCOC. Guide belge de traitement anti-infection en pratique ambulatoire. Consulté le 29 octobre 2025.

calcitonine

1. Miacalcit®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 octobre 2025

Fruquintinib

1. Fruzaqla®-Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 octobre 2025

Pharmacovigilance

Isotrétinoïne: les indispensables avant la prescription et la délivrance

L'isotrétinoïne est indiquée, selon le RCP, dans l'acné sévère résistante. Son utilisation est encadrée et nécessite une vigilance particulière, à cause des risques tératogènes chez les femmes susceptibles d'être enceinte. Au-delà du programme de prévention de la grossesse et donc chez tous les patients traités par l'isotrétinoïne, plusieurs étapes doivent être respectées : validation administrative, contrôles biologiques réguliers, suivi des effets indésirables et vérification des interactions médicamenteuses. Ces points seront approfondis dans cet article.

Messages clés

- L'isotrétinoïne est indiquée, selon le RCP, dans **l'acné sévère** résistante et nécessite un suivi rigoureux.
- Pour les spécialités à base d'isotrétinoïne, le symbole est indiqué : cela signifie que des activités de minimisation des risques sont requises pour garantir une utilisation sûre. Dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse, chez les femmes susceptibles d'être enceinte, **contraception efficace** et tests de grossesse réguliers sont obligatoires. La prescription devrait idéalement se faire **par période de 30 jours**, et la délivrance devrait avoir lieu **le même jour** que la prescription d'isotrétinoïne et que le test de grossesse.
- Des **contrôles sanguins** réguliers sont nécessaires chez tout le monde, et le don de sang est interdit pendant et un mois après le traitement.
- Sécheresse cutanée et oculaire, troubles musculo-squelettiques, effets hépatiques et psychiatriques, ainsi que certaines interactions, doivent être surveillés.

L'isotrétinoïne est indiquée pour le traitement de l'acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (synthèse du RCP) [voir Folia de décembre 2024].
L'utilisation de l'isotrétinoïne exige une attention particulière en particulier chez les femmes susceptibles d'être enceinte. Au-delà du programme de prévention de la grossesse et de la validation administrative chez les femmes susceptibles d'être enceinte, et donc chez tous les patients traités par l'isotrétinoïne, plusieurs étapes doivent être respectées : contrôles biologiques réguliers, suivi des effets indésirables et vérification des interactions médicamenteuses. C'est ce que nous allons développer dans cet article.

Ces mesures sont également applicables à l'alitrétinoïne orale, mise sur le marché en juin 2026 et soumise à des exigences similaires en matière de prévention de la grossesse

Programme de Prévention de la Grossesse : une obligation pour les prescripteurs

L'isotrétinoïne est hautement tératogène. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse (et l'allaitement).
L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes susceptibles d'être enceinte, sauf si toutes les conditions du **programme de prévention de la grossesse (PPP)** sont remplies.
Le **PPP** doit faire en sorte que les patientes comprennent le risque tératogène et l'importance de la contraception. Un "Formulaire d'accord de soins de prescription aux patientes" (risk acknowledgement form) **doit** être parcouru avec la patiente, et signé par celle-ci. Un exemplaire est conservé dans le dossier médical et un exemplaire est remis à la patiente.

Le matériel RMA (Risk Minimization Activities, symbole au niveau de la spécialité), disponible pour les professionnels de santé et les patientes, reprend ces obligations et fournit des outils pratiques. Ce matériel est disponible en cliquant sur le symbole ou en se rendant directement sur le site de l'AFMPS (https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain).
Parmi les conditions ayant une implication directe pour la pratique :

- La patiente doit utiliser soit **une méthode de contraception très efficace** (indépendante de l'utilisatrice, comme un dispositif intra-utérin ou un implant), soit **deux méthodes complémentaires** (dépendantes de l'utilisatrice, comme une contraception orale associée à une méthode barrière). Cette contraception doit être instaurée **au moins 1 mois avant le traitement**, poursuivie pendant toute sa durée et maintenue **jusqu'à 1 mois après son arrêt.**
- La patiente doit réaliser des **tests de grossesse avant le traitement, ensuite idéalement chaque mois pendant le traitement et encore 1 mois après son arrêt**.

Une carte d'information remise à la patiente permet de consigner les dates de consultations, les résultats des tests de grossesse et la méthode contraceptive utilisée et facilite ainsi le suivi par le médecin et le pharmacien.

Validation administrative et délivrance chez la femme susceptible d'être enceinte

Chez une femme susceptible d'être enceinte, les prescriptions d'isotrétinoïne devraient idéalement se faire par**périodes de 30 jours** et la délivrance devrait avoir lieu **le même jour que la prescription d'isotrétinoïne et que le test de grossesse.** Cela permet un suivi régulier, notamment en ce qui concerne les tests de grossesse.

Chez les autres utilisateurs d'isotrétinoïne, il n'y a pas de condition particulière pour la délivrance d'isotrétinoïne.

Contrôles sanguins et don de sang, chez tous les patients

L'utilisation d'isotrétinoïne peut entrainer des élévations transitoires et réversibles des*transaminases hépatiques* ainsi qu'une élévation des *lipides sériques*.
Pour cette raison, des contrôles sanguins sont nécessaires :**avant et un mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois** (RCP), chez tous les patients.
Il est également important de rappeler que les patients traités par isotrétinoïne**ne peuvent pas donner leur sang** pendant le traitement et jusqu'à un mois après son arrêt en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées. (RCP).

Effets indésirables

L'isotrétinoïne est responsable de plusieurs effets indésirables, dont les plus fréquents ou graves sont listés ci-dessous. Sur base du RCP, certains *conseils* peuvent être prodigués aux patients afin de limiter ces effets indésirables.

- **Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire, troubles visuels (rare).**
  - Ces effets disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. *L'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou des larmes artificielles peut être utilisée pour prévenir la sécheresse oculaire*.
- **Sécheresse cutanée, prurit et fragilité cutanée et risque lors de l'exposition au soleil.**
  - Le RCP recommande *d'appliquer un onguent ou une crème hydratante ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement*pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale.
  - De plus, l'exposition au soleil doit être évitée. Le cas échéant,*une crème solaire avec un SPF (Sun Protection Factor) d'au moins 15 doit être utilisée*.
- **Troubles psychiatriques (signal concernant la dépression).**
  - L'avis de l'EMA est et reste d'application : les patients traités par de l'isotrétinoïne par voie orale doivent être**surveillés pour détecter les signes et symptômes de dépression** et être orientés vers un traitement approprié, si nécessaire. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de dépression [voir Folia de mars 2024, Folia de juin 2022 et Folia de février 2019].
    Comme discuté dans Folia de mars 2024, une méta-analyse de 2023 avec des résultats encourageants ne change rien à ce message.
    Les patients prenant de l'isotrétinoïne par voie orale *doivent être informés qu'ils peuvent présenter des changements d'humeur et/ou de comportement*. Les patients et leur famille doivent y être attentifs et en parler à leur médecin si cela se produit [voir Folia de mars 2024].
- **Elévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë et hypertriglycéridémie.**
  - Voir Contrôles sanguins et don de sang
- **Douleurs musculo-squelettiques diffuses, hyperostose (rare).**
- **Hypertension intracrânienne bénigne (rare).**
- **Bronchospasme.**

Interactions

- Isotrétinoïne + minipilules progestatives : **une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives** lors de l'emploi de l'isotrétinoïne a été suggérée. Les rétinoïdes étant des agents tératogènes avérés, il est important éviter toute grossesse. Pour cette raison, la contraception avec un progestatif seul n'est pas adaptée en cas d'utilisation de rétinoïdes oraux. Il faut dès lors certainement associer une contraception barrière (voir ci-dessus).
- Isotrétinoïne + tétracyclines : leur association est contre-indiquée, quel que soit le type de tétracycline, en raison du risque majoré d'hypertension intracrânienne bénigne.
- Isotrétinoïne + vitamine A : il existe également un risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Voir 15.6.6. Isotrétinoïne > Rubrique Interactions.

Noms des spécialités concernées :

- Isotrétinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoine EG®, Roaccutane® (voir Répertoire)

Sources

- RCP, Roaccutane, consulté le 20/08/2025.
- AFMPS, Documents RMA isotrétinoïne, consulté le 20/08/2025.

Tous les documents de l'AFMPS sont accessibles en cliquant sur le symbole au niveau de la spécialité.

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.