FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2022

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Sémaglutide injectable (Ozempic ®) temporairement indisponible : stock à réserver pour l'indication diabète de type 2

COVID-19 : Le point sur ce que l'on sait du risque de myocardite (et péricardite) après la vaccination avec un vaccin à ARNm

FOCUS

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale – Partie 3 : Rétine et nerf optique

Les médicaments administrés par voie systémique peuvent provoquer des symptômes oculaires. Le présent article propose un aperçu des médicaments à usage systémique qui peuvent provoquer un effet indésirable au niveau de la rétine (et de la macula), et du nerf optique.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : sevrage progressif des opioïdes

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- amikacine liposomale pour inhalation (Arikayce®)
- dérisomaltose ferrique (Monoferric®▼)
- rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- isoprénaline (Isuprel®)

Autres modifications

- Elargissement des conditions de remboursement du vaccin HPV 9-valent (Gardasil 9®)
- Potentielle pénurie du sémaglutide injectable (Ozempic®▼)
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Clozapine : danger d'une réintroduction brusque

Lorsque pour l'une ou l'autre raison la clozapine doit être interrompue pendant plus de 2 jours, elle doit être réinstaurée de

manière progressive en débutant par la dose la plus faible comme lors d'une première prise. Le but est d'éviter des effets indésirables cardiaques graves.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Ce mois-ci, nous présentons le troisième article concernant les complications et effets indésirables de médicaments au niveau oculaire, en particulier au niveau de la rétine et du nerf optique.

Les vaccins à ARNm ont été responsables de cas de myocardite et plus rarement de péricardites. Nous discutons l'incidence et les facteurs de risque pour de telles complications et insistons sur l'intérêt de notifier de telles complications, avérées ou suspectes, auprès des autorités de santé.

La clozapine est un antipsychotique dont l'usage doit être très surveillé. La réintroduction éventuelle après un arrêt de traitement doit également être très prudente et progressive.

Focus

Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale – Partie 3 : Rétine et nerf optique

Abstract

De nombreux médicaments administrés par voie systémique couramment utilisés peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Lorsqu'un médicament à usage systémique est à l'origine d'une atteinte de la rétine (ou de la macula) ou du nerf optique, ce sont souvent les deux yeux qui sont touchés simultanément. L'apparition de tels symptômes oculaires doit inciter à évaluer la liste des médicaments du patient. Une surveillance régulière ou l'arrêt immédiat du traitement en cause peuvent s'avérer nécessaires. Dans quelques cas, l'atteinte ophtalmologique peut toutefois être définitive.

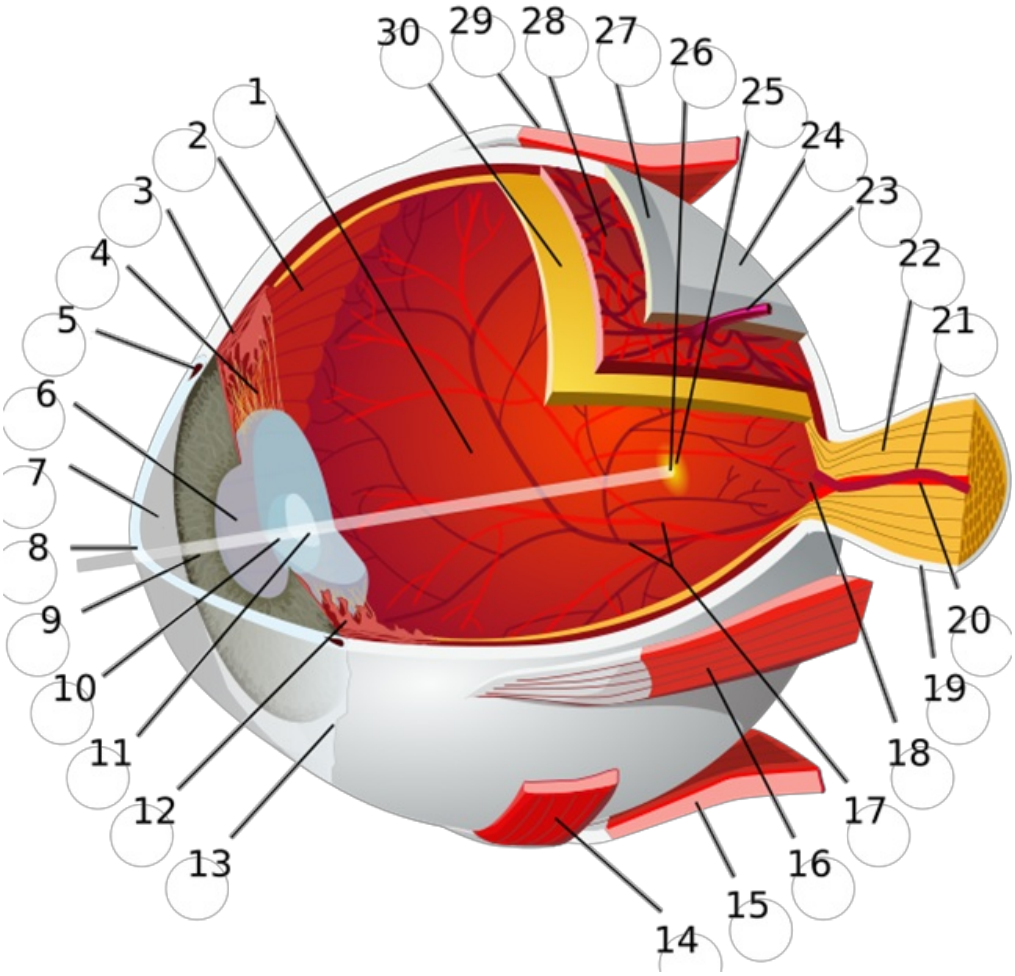
Nous abordons ici les effets indésirables que peuvent avoir certains médicaments à usage systématique sur la rétine ou sur le nerf optique.

Les médicaments seront discutés selon l'ordre des chapitres du répertoire.

Médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la rétine (et la macula), et le nerf optique :

Digoxine
Amiodarone
Glitazones
Sémaglutide
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5
Hydroxychloroquine
Gabapentine
Vigabatrine
Tétracyclines
Éthambutol
Modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P)
Inhibiteurs de protéines kinases
Tamoxifène
Vitamine A et isotrétinoïne

Cet article est la troisième et dernière partie d'une série d'articles consacrés aux effets indésirables oculaires liés aux traitements systémiques (voir aussi partie 1 et partie 2). L'article repose en grande partie sur une publication parue dans l'*Australian Prescriber*. À la fin de l'article, vous trouverez un tableau récapitulatif reprenant les différents tableaux cliniques associés aux traitements systémiques, ainsi que la stratégie à suivre dans ces cas-là.



© "Eye-diagram no circles border" Chabacan[1]
1. chambre postérieure (contenant le corps vitré), 2. ora serrata, 3. muscle ciliaire, 4. ligament suspenseur, 5. canal de Schlemm, 6. pupille, 7. chambre antérieure (remplie d'humeur aqueuse),
8. cornée, 9. iris, 10. capsule du cristallin, 11. noyau du cristallin, 12. corps ciliaire, 13. conjonctive,
14. muscle oblique inférieur, 15. muscle droit inférieur, 16. muscle droit médial, 17. veines et artères de la rétine, 18. papille optique ou point aveugle, 19. dure-mère, 20. artère centrale de la rétine,
21. veine centrale de la rétine, **22. nerf optique**, 23. veine vortiqueuse, 24. tissu conjonctif, **25. macula**, 26. fovéa, 27. sclère, 28. choroïde, 29. muscle droit supérieur, **30. rétine**.

Digoxine

Effets indésirables

À des doses suprathérapeutiques, mais aussi thérapeutiques[2], la digoxine peut provoquer des symptômes oculaires, dont une coloration jaune de la vision, des scotomes scintillants (voir « plus d'infos ») et une vision floue. Ces altérations sont vraisemblablement dues à une toxicité directe sur les photorécepteurs.[2,3]

> Un scotome correspond à la perte d'une petite partie du champ visuel. Il peut parfois se manifester par une tache scintillante en forme d'anneau.

Facteurs prédisposants et contre-indications

La digoxine est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite. Étant donné que, selon plusieurs rapports de cas, les symptômes oculaires surviennent principalement lors d'une intoxication à la digoxine, il est recommandé de déterminer les concentrations plasmatiques de la digoxine (recommandations actuelles: de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml), en particulier chez les patients en insuffisance rénale[2]. Il convient par ailleurs de tenir compte d'importantes interactions

susceptibles d'accroître le risque de toxicité. La digoxine étant un substrat de la P-gp (cf. Tableau Id. sous Intro.6.3.), ses concentrations plasmatiques peuvent augmenter en cas d'utilisation concomitante d'amiodarone, de ciclosporine, de clarithromycine, d'itraconazole ou de vérapamil par exemple (voir Répertoire 1.3.1).

Dépistage et traitement

Un dépistage de routine n'est pas recommandé. Un bilan ophtalmologique est seulement recommandé en présence de symptômes[3]. Le médicament doit être arrêté. Les symptômes visuels disparaissent à l'arrêt de la digoxine[3].

Amiodarone

Effets indésirables

Dans de rares cas, l'utilisation de l'amiodarone peut être associée à une neuropathie optique. La neuropathie optique se caractérise par un œdème papillaire et les symptômes de la neuropathie optique (altération de la vision des couleurs, vision floue et anomalies du champ visuel). Aucune relation linéaire entre la dose et le développement de la neuropathie optique n'a encore été démontrée. [3,4]

> L'amiodarone a été associée à une perte de vision secondaire à une neuropathie optique. En moyenne, la perte de vision survient après 9 mois d'utilisation de l'amiodarone. Selon une étude de cohorte rétrospective, les patients sous amiodarone auraient un risque 2 fois plus élevé de développer une neuropathie optique. La neuropathie optique associée à l'amiodarone se caractérise par un début graduel, une évolution progressive, une perte concomitante de la vision bilatérale (parfois unilatérale) et un gonflement prolongé de la papille optique. Après l'arrêt du traitement, l'acuité visuelle et les anomalies du champ visuel s'améliorent ou se stabilisent chez la plupart des patients ; cependant, chez environ 20% des patients, la vision continue à se détériorer, malgré l'arrêt du traitement[5,6].

Dépistage et traitement

Dans l'article de l'*Australian prescriber* et du *Farmacotherapeutisch Kompas*, un bilan ophtalmologique est seulement recommandé en présence de symptômes, tels qu'une perte de vision. Dans le RCP, un examen ophtalmologique régulier est conseillé, indépendamment de la présence ou de l'absence d'effets indésirables oculaires. Cela permet également de détecter les dépôts cornéens, qui peuvent entraîner une kératopathie (Voir l'article folia sur les effets indésirables oculaires, partie 1).
En présence d'une perte de vision, le traitement médicamenteux doit être arrêté, en concertation avec le cardiologue.

Glitazones

Effets indésirables

L'utilisation de glitazones pourrait favoriser ou accélérer la progression d'un œdème maculaire[3]. L'existence d'une relation directe entre l'utilisation de glitazones et la survenue d'un œdème maculaire n'est pas encore établie[7].

> Plusieurs études de cas suggèrent une association entre les glitazones et l'aggravation d'un œdème maculaire diabétique préexistant. Deux études de cohortes rétrospectives suggèrent en outre que les glitazones sont associées à l'apparition d'un œdème maculaire. En réponse à ces études, une étude de cohorte longitudinale a été menée pour évaluer l'association entre la prise de glitazones et le développement d'une rétinopathie diabétique (et/ou d'un œdème maculaire). Cette étude longitudinale n'a pas permis d'établir un lien entre l'utilisation de glitazones et la progression vers la rétinopathie diabétique et/ou l'œdème maculaire. Aucun lien de cause à effet n'a par conséquent été constaté entre l'utilisation de glitazones et la dégradation en rétinopathie diabétique[7].

Facteurs prédisposants et contre-indications

La pioglitazone n'a qu'une place limitée dans le traitement du diabète, notamment en raison d'autres effets indésirables. L'*Australian Prescriber* conseille de chercher une alternative pour les patients diabétiques avec œdème maculaire connu.

Dépistage et traitement

Il n'est pas nécessaire de prévoir un dépistage systématique en dehors de celui déjà organisé pour l'œdème maculaire chez les patients diabétiques.

Sémaglutide

Effets indésirables

L'utilisation du sémaglutide (mais pas des autres analogues du GLP-1) pourrait favoriser ou accélérer le développement d'un œdème maculaire et d'une rétinopathie diabétique[8]. L'existence d'une relation causale entre l'utilisation de sémaglutide et la survenue d'un œdème maculaire et d'une rétinopathie diabétique n'est pas encore établie[9]. Pour le semaglutide oral, une étude spécifique a été lancée.

L'étude SUSTAIN 6, une RCT menée sur deux ans, a étudié le profil de sécurité cardiovasculaire du sémaglutide administré une fois par semaine (0,5 ; 1,0 mg), par rapport au placebo. Dans l'étude SUSTAIN 6, le sémaglutide a été associé à un taux plus élevé de complications de la rétinopathie diabétique que le placebo (risque relatif : 1,76 ; IC à 95% 1,11 à 2,78 ; p = 0,02)[8]. Dans une méta-analyse récente, aucune association n'a été trouvée entre le sémaglutide et un risque accru d'œdème maculaire[9]. Le rapport d'évaluation européen du sémaglutide (EPAR) indique que la proportion de patients présentant des événements associés à la rétinopathie diabétique était plus élevée dans les groupes sous sémaglutide oral que dans les groupes témoins, et que la rétinopathie diabétique doit être considérée comme un effet indésirable du sémaglutide oral[10]. À la demande de la FDA, une nouvelle étude est en cours.

Facteurs prédisposants et contre-indications

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation de sémaglutide chez des patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline.

Dépistage et traitement

Il n'est pas nécessaire de prévoir un dépistage systématique en dehors du dépistage systématique déjà organisé pour l'œdème maculaire chez les patients diabétiques.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

Effets indésirables

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 sont utilisés dans les troubles érectiles. Une coloration bleue de la vision peut survenir 1 à 2 heures après la prise de ces médicaments chez 2 à 5% des utilisateurs. La vision des couleurs redevient habituellement normale 4 à 5 heures après la prise. Ce symptôme est transitoire et totalement réversible[11].

Plusieurs cas de vision floue persistante et de perte de vision dues à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA ; insuffisance circulatoire des petits vaisseaux et ischémie de la tête du nerf optique) ont été rapportés suite à la prise de sildénafil. Les troubles visuels se sont généralement développés dans un seul œil dans les 24 heures suivant la prise de sildénafil. Quelques cas de NOIA-NA ont également été rapportés suite à la prise de tadalafil et de vardénafil. La relation causale entre la survenue de NOIA-NA et la prise d'un inhibiteur de la PDE-5 est controversée[11].

En cas de coloration bleue de la vision, le mécanisme le plus vraisemblable est une inhibition de l'isoenzyme phosphodiestérase de type 6 dans les photorécepteurs à bâtonnets. L'incidence de cet effet indésirable serait de 2 à 5% lors de l'utilisation de sildénafil. D'après les données limitées disponibles, la fréquence de cet effet indésirable semble être moins élevée avec le vardénafil et le tadalafil[11].

Facteurs prédisposants et contre-indications

Certains facteurs prédisposent au développement d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA ; insuffisance circulatoire des petits vaisseaux et ischémie de la tête du nerf optique) :

- Une variation anatomique du nerf optique[11].
- Des affections associées à un risque cardiovasculaire accru, telles que : diabète, hypertension, hypercholestérolémie, athérosclérose, cardiopathie ischémique, apnée du sommeil, hypertension nocturne. Il s'agit de facteurs de risque cardiovasculaire qui sont souvent présents chez les patients souffrant de dysfonction érectile[11].

Dépistage et traitement

Il n'est pas nécessaire de prévoir un dépistage systématique des pathologies oculaires.
Un examen ophtalmologique doit être réalisé en présence de symptômes de vision floue. Le médicament doit être arrêté en cas de vision floue persistante et de perte de vision.

Hydroxychloroquine

Effets indésirables

La prise prolongée d'hydroxychloroquine peut entraîner la survenue d'une rétinopathie (et d'une maculopathie). Les symptômes associés à la rétinopathie consistent en une diminution de la vision des couleurs, des scotomes, des éclairs lumineux et des difficultés à la lecture. Si elles ne sont pas prises en charge, ces affections peuvent mener à une perte de vision définitive[3].

La rétinopathie est due à une lésion des photorécepteurs. Ces lésions peuvent entraîner une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire de la rétine et, à un stade ultérieur, une perte de vision définitive et une maculopathie en œil de bœuf (une dystrophie maculaire rare)[12].
Les cas de rétinopathie étaient plus fréquents avec la chloroquine, qui n'est plus disponible sur le marché.
La prévalence de rétinopathie liée à l'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine est d'environ 7,5 % et peut atteindre 20 à 50 %, en fonction de la dose et de la durée du traitement, après 20 ans de traitement[12].

Facteurs prédisposants et contre-indications

Une rétinopathie préexistante est une contre-indication à l'initiation d'un traitement par hydroxychloroquine.

Les facteurs de risque additionnels de rétinopathie sont[12]:

- Une utilisation concomitante avec le tamoxifène.
- Une fonction rénale diminuée (< 60 ml/min).
- Une dose journalière > 5 mg par kg par jour[12]. Dans le RCP : une dose journalière supérieure à 6,5 mg/kg de poids idéal.

Dépistage et traitement

Le schéma de dépistage recommandé dépend de la présence ou non de facteurs de risque. Après le dépistage initial, il se présente comme suit :

- Sans facteurs de risque : dépistage annuel après 5 années de prise.
- Avec facteurs de risque : dépistage annuel après la 1ère année de prise.

Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes de rétinopathie. L'atteinte causée par la rétinopathie est irréversible. Malgré l'arrêt du traitement, on observe parfois une progression des lésions. Cette progression dépend de la gravité de la rétinopathie au moment où elle est détectée, les formes plus légères étant moins susceptibles de progresser. La rétinopathie doit faire l'objet d'un suivi ultérieur pour détecter toute aggravation de la pathologie[13].

Gabapentine

Effets indésirables

L'utilisation de gabapentine pourrait entraîner des anomalies du champ visuel (ainsi qu'un nystagmus et une diplopie). À ce jour, aucune relation causale n'a encore été démontrée entre l'utilisation de gabapentine et la survenue d'anomalies du champ visuel[3]. La plupart des données proviennent d'études menées auprès de patients épileptiques.

Dans une étude évaluant l'efficacité et la tolérance de la gabapentine chez 599 patients épileptiques, une vision floue, une diplopie, une somnolence, des vertiges et des nausées ont été signalés comme effets indésirables (entre autre oculaires) chez 18,8% des participants. Dans une étude (de cas) antérieure, 13,5 % des patients traités par gabapentine ont fait état de problèmes visuels[14]. À l'heure actuelle, nous ne disposons que d'une seule étude de cas à propos de la survenue d'une anomalie du champ visuel après l'utilisation de gabapentine (posologie : 3 fois 800 mg par jour). Dans ce cas, la perte de champ visuel a été réversible à l'arrêt du traitement, mais pas lors de la poursuite du traitement à posologie réduite[15].

Dépistage et traitement

Un dépistage ophtalmologique de routine n'est pas recommandé en raison de la très faible incidence d'anomalies du champ visuel associées à l'utilisation de gabapentine. Seuls les patients symptomatiques doivent être adressés à un spécialiste.
Il est recommandé d'arrêter le médicament dès l'apparition d'anomalies du champ visuel.

Vigabatrine

Effets indésirables

Les patients peuvent expérimenter un rétrécissement du champ visuel pendant l'utilisation de la vigabatrine, un antiépileptique. Il s'agit d'un effet indésirable très fréquent (>30%). La plupart des patients sont asymptomatiques, car la perte de champ visuel passe inaperçue jusqu'à ce que la macula soit également atteinte[3]. L'atteinte peut être irréversible. La place de la vigabatrine dans le traitement de l'épilepsie est extrêmement limitée (voir Répertoire 10.7.3.5. Vigabatrine).

Diverses études suggèrent qu'un tiers environ des patients ayant reçu de la vigabatrine ont développé des anomalies du champ visuel[16]. Il se peut que le risque soit accru chez les patients de sexe masculin. La question de la dose cumulée en tant que facteur de risque reste ouverte[17]. Une étude longitudinale sur la perte de champ visuel associée à la vigabatrine a révélé que celle-ci est souvent permanente, y compris après l'arrêt du médicament. Chez la majorité des patients, le traitement par vigabatrine est interrompu en cas de perte de champ visuel. Un suivi pendant un an de patients présentant une nette perte de champ visuel, qui continuaient malgré tout à utiliser la vigabatrine, n'a cependant pas permis de prouver une perte progressive du champ visuel lors des tests répétés. Quelques cas isolés d'amélioration du champ visuel ont été décrits chez des enfants après l'arrêt de la vigabatrine. Mais ces cas sont rares et peuvent être attribués à des effets d'apprentissage[14].

Facteurs prédisposants et contre-indications

Il est déconseillé d'initier un traitement par vigabatrine chez les patients chez des patients présentant déjà des anomalies du champ visuel .
Il est préférable de ne pas utiliser la vigabatrine concomitamment à d'autres produits pouvant se révéler toxiques pour la rétine, tels que l'hydroxychloroquine par exemple (RCP).

Dépistage et traitement

Un examen ophtalmologique doit être effectué avant le début du traitement, puis au moins une fois par an par la suite, en vue d'une évaluation systématique de l'acuité visuelle et d'éventuelles anomalies du champ visuel.
Le médicament doit être arrêté dès l'apparition d'anomalies du champ visuel.

Tétracyclines

Effets indésirables

Les tétracyclines peuvent provoquer une hypertension intracrânienne idiopathique qui, selon certaines études de cas, peut entraîner une perte de vision permanente. Les symptômes suivants peuvent évoquer une hypertension intracrânienne idiopathique : nausées, vomissements et céphalées matinales, ainsi que les symptômes d'une neuropathie optique (altération de la vision des couleurs, vision floue, anomalies du champ visuel)[18].

Les symptômes, tels que céphalées, acouphènes, perte de vision, diplopie, nausées et vomissements, apparaissent généralement dans les 2 semaines à 1 an (ou plus) après le début du traitement[18].

Dépistage et traitement

Il n'est pas nécessaire de procéder à un examen ophtalmologique avant d'initier le traitement.
Les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une hypertension intracrânienne doivent être orientés d'urgence vers un ophtalmologue. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du médicament, bien que certains cas puissent nécessiter un traitement symptomatique par des diurétiques (dont l'acétazolamide), des corticostéroïdes et/ou une ponction lombaire. Malgré le traitement, une baisse permanente de l'acuité visuelle et des anomalies irréversibles du champ visuel ont été rapportées[19,20].

Éthambutol

Effets indésirables

L'éthambutol est un antituberculeux utilisé dans le traitement de la tuberculose active.

L'éthambutol peut provoquer une névrite rétrobulbaire avec perte de la perception du rouge-vert, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux et réduction du champ visuel.

Le risque de névrite rétrobulbaire est dose-dépendant. L'incidence de cet effet indésirable, qui survient généralement après une période de traitement de 2 mois, s'élève à 18% chez les patients recevant une dose quotidienne supérieure à 35 mg/kg, contre une incidence de 5-6% chez les patients recevant une dose quotidienne de 25 mg/kg et une incidence de moins de 1% chez les patients recevant une dose quotidienne de 15 mg/kg. La toxicité oculaire serait plus fréquente chez les patients recevant un traitement quotidien que chez les patients recevant un traitement intermittent (3 fois par semaine)[21].

Précautions particulières

Il est déconseillé d'administrer l'éthambutol aux patients qui présentent déjà une diminution de la capacité visuelle ou qui ont du mal à évaluer et à rapporter des effets visuels indésirables. Une névrite optique préexistante est une contre-indication à l'initiation du traitement (RCP).

Dépistage et traitement

Un examen ophtalmologique doit être effectué avant d'initier le traitement et de façon régulière.
Si une névrite optique survient lors d'un traitement par éthambutol, il est recommandé d'arrêter le traitement. L'atteinte est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P)

Effets indésirables

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) (p.ex. fingolimod, ponesimod, siponimod etc.) sont utilisés en prévention des exacerbations de la sclérose en plaques.
Les modulateurs des récepteurs S1P peuvent provoquer un œdème maculaire chez environ 0,4 % à 1,8 % des patients (en fonction du produit utilisé). Cet effet indésirable se produit souvent dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement. Les symptômes sont principalement une vision floue, une difficulté à la lecture et l'apparition de distorsions visuelles. Ces effets indésirables sont dose-dépendants[3].

Facteurs prédisposants et contre-indications

Les patients qui ont un antécédent d'uvéite et/ou les patients diabétiques sont exposés à un risque accru d'œdème maculaire.

Dépistage et traitement

Selon le RCP, il est conseillé de réaliser un examen ophtalmologique tous les 3 ou 4 mois après le début du traitement afin de détecter d'éventuelles lésions à un stade précoce.

Un examen ophtalmologique doit également être réalisé si le patient signale des symptômes, comme une diminution de l'acuité visuelle, pendant son traitement. L'innocuité de la poursuite d'un traitement par modulateurs des récepteurs S1P en cas de survenue d'un œdème maculaire n'a pas été étudiée. Lorsqu'un œdème maculaire se développe, il est dès lors recommandé d'arrêter le traitement. Les symptômes disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement et ils peuvent éventuellement être traités au moyen d'un anti-inflammatoire local sous forme de collyres à base de corticostéroïdes ou d'AINS. La décision de réinstaurer le traitement après la résolution de l'œdème maculaire doit faire l'objet d'une concertation avec le médecin traitant et le patient.

Inhibiteurs de protéines kinases (inhibiteurs de MEK)

Effets indésirables

Les inhibiteurs de protéines kinases sont des médicaments (administrés par voie orale) qui sont utilisés dans le cadre de nombreuses pathologies oncologiques et auto-immunes (voir Répertoire 13.2.2). Cette classe thérapeutique compte un grand nombre de sous-groupes.

Une rétinopathie a été associée à différents produits du groupe des inhibiteurs de protéines kinases (inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de MEK, etc.)[22]. Nous détaillons plus spécifiquement les inhibiteurs de MEK, en raison de la prévalence élevée de symptômes oculaires associés à leur utilisation : l'incidence des effets indésirables oculaires peut atteindre jusqu'à 90%, en ce compris les patients asymptomatiques (voir Répertoire 13.2.2.8). La survenue de symptômes oculaires doit également être surveillée chez les patients traités avec d'autres inhibiteurs de protéines kinases.

Les effets suivants ont été rapportés : diminution de l'acuité visuelle, anomalies du champ visuel, sécheresse oculaire, anomalies palpébrales, occlusion veineuse rétinienne, rétinopathie[3].

> L'un des effets indésirables oculaires les plus importants liés aux anti-MEK est l'atteinte rétinienne appelée MEKAR (*MEK inhibitor-associated retinopathy*). Habituellement de nature bénigne et à résolution spontanée, la MEKAR se caractérise sur le plan clinique par une vision floue, des distorsions visuelles transitoires et des éclairs lumineux. Aux examens techniques, la MEKAR se caractérise par un œdème sous-rétinien qui est généralement bilatéral, multifocal et relativement symétrique, qui atteint la fovéa et qui peut s'accompagner d'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine. La rétinopathie disparaît généralement lentement après une réduction de dose ou à l'arrêt du médicament, la fonction visuelle normale de la rétine se restaurant ensuite. Dans certains cas exceptionnels, l'atteinte peut être irréversible[23].

Dépistage et traitement

Aucun dépistage systématique n'est recommandé en vue de déceler une MEKAR. Il est recommandé de programmer un bilan ophtalmologique si le patient développe des symptômes tels qu'une baisse de l'acuité visuelle ou une vision floue. En présence d'une MEKAR, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement le médicament ou de l'arrêter, en fonction de la gravité du problème.

Tamoxifène

Effets indésirables

L'utilisation de tamoxifène a été associée à la survenue de dépôts rétiniens, d'œdème maculaire et de rétinopathie. Ces lésions rétiniennes peuvent conduire à une diminution de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs.

Facteurs prédisposants et contre-indications

En présence d'une affection maculaire préexistante, le tamoxifène peut être instauré, mais un dépistage ophtalmologique doit être réalisé pendant le traitement (voir ci-dessous).

Dépistage et traitement

La nécessité d'un dépistage est déterminée en fonction de la posologie, de la durée du traitement et de la présence d'une affection maculaire préexistante[3].

- En l'absence d'affection maculaire préexistante et si la durée de traitement est inférieure à 5 ans, aucun dépistage systématique n'est nécessaire à faibles doses (20-40 mg/jour) tant qu'il n'y a pas de troubles visuels[24,25].
- En cas de doses élevées, de traitement d'une durée supérieure à 5 ans et/ou d'affection maculaire préexistante, il est conseillé d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les deux ans[25].

Les patients qui constatent une diminution de l'acuité visuelle et/ou de la vision des couleurs en cours de traitement doivent systématiquement faire l'objet d'un examen ophtalmologique. Les lésions s'améliorent le plus souvent à l'arrêt du traitement. En l'absence de symptômes visuels et lorsque l'atteinte maculaire est limitée , il n'est pas toujours nécessaire d'arrêter le médicament. La décision doit être prise en concertation avec l'ophtalmologue et l'oncologue.

Vitamine A et isotrétinoïne

Effets indésirables

Un surdosage en vitamine A peut provoquer des maux de tête, des vertiges, une augmentation de la pression intracrânienne, des vomissements, un œdème papillaire.
Dans de très rares cas, l'utilisation d'isotrétinoïne peut entraîner une altération de la vision des couleurs, une cécité nocturne, une kératite, une photophobie, un œdème papillaire (signe d'hypertension intracrânienne bénigne).

Facteurs prédisposants et contre-indications

Il existe un risque accru d'hypervitaminose A lors de l'utilisation concomitante de compléments de vitamine A et d'isotrétinoïne.

Dépistage et traitement

L'apparition de symptômes justifie la réalisation d'un contrôle ophtalmologique et l'arrêt du médicament.

Tableau récapitulatif

Ce tableau propose un résumé de l'ensemble des pathologies oculaires abordées dans la série d'articles consacrée aux « Effets indésirables oculaires liés aux médicaments à usage systématique». En présence de certains symptômes cliniques, ce tableau peut aider à identifier les médicaments en cause et à déterminer la stratégie à suivre. Cette liste n'est pas exhaustive et ne mentionne pas tous les médicaments à usage systématique susceptibles de provoquer des symptômes oculaires. Il est conseillé de toujours demander l'avis d'un spécialiste avant de décider d'une stratégie pour le suivi du patient.

Pathologie	Symptômes/ évolution maladie	Médicament en cause	Stratégie à suivre
Syndrome de l'iris hypotonique	Plus grande labilité de l'iris au cours d'une opération de la cataracte. Risque accru de lésions de l'iris pendant l'opération.	Alpha$_1$-bloquants	Prévention : informer le chirurgien avant l'opération afin que celui-ci puisse prendre des précautions pendant l'opération.
Cataracte (développement accéléré)	Vision floue progressive avec parfois diffusion de la lumière (lors de la conduite automobile p.ex.).	Corticostéroïdes Allopurinol	En présence de symptômes : le patient doit être orienté vers un ophtalmologue.
Glaucome aigu	Douleur oculaire, perception de halos visuels lumineux, nausées et vomissements.	Médicaments à effet anticholinergique Corticostéroïdes	En présence de symptômes : le patient doit être immédiatement orienté vers un ophtalmologue.
Pathologies cornéennes	Symptômes généraux : photophobie, sensation de corps étranger, douleur oculaire, vision floue, sécheresse oculaire. En cas de kératite : également œil rouge.	Amiodarone (kératopathie) Médicaments à effet anticholinergique (sécheresse oculaire) (Hydroxy)chloroquine Biphosphonates (kératite) Phénothiazines Isotrétinoïne/ vitamine A (sécheresse oculaire)	En présence de symptômes : • Contrôle ophtalmologique urgent en cas de suspicion de kératite ou d'œdème cornéen. • Pour les autres pathologies : contrôle ophtalmologique en présence de symptômes gênants.
Inflammations oculaires (p.ex. uvéite, sclérite)	Photophobie, vision floue, douleur dans l'œil, corps flottants du vitré, œil rouge.	Bisphosphonates	En présence de symptômes : contrôle ophtalmologique urgent.

Rétinopathie (et maculopathie)	Distorsions visuelles, scotome central, vision floue, difficultés à la lecture, anomalies du champ visuel.	Digoxine Glitazones (et maculopathie) Sémaglutide (et maculopathie) (Hydroxy)chloroquine (et maculopathie) Vigabatrine Modulateurs des récepteurs S1P (œdème maculaire) Inhibiteurs de MEK Tamoxifène	Dépistage: tamoxifène, (hydroxy)chloroquine, fingolimod, vigabatrine. En présence de symptômes : contrôle ophtalmologique.
Neuropathie optique	Altération de la vision des couleurs, désaturation du rouge, vision floue, anomalies du champ visuel.	Amiodarone Tadalafil, sildénafil (inhibiteurs de la PDE-5) Éthambutol	Dépistage : éthambutol, amiodarone. Pour les inhibiteurs de la PDE-5, l'amiodarone et l'éthambutol, en présence de symptômes : contrôle ophtalmologique.
Hypertension intracrânienne	Nausées, vomissements et céphalées matinales.	Tétracycline Vitamine A/ isotrétinoïne	En présence de symptômes : contrôle ophtalmologique urgent.

Sources

1 Eye-diagram_no_circles_border. Chabacano; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye-diagram_no_circles_border.svg CC BY-SA 3.0

2 Renard D, Rubli E, Voide N, Borruat FX, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes*. 2015;8:368. doi:10.1186/s13104-015-1367-6

3 Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. AustralianPrescriber. 2021;44(4):129. doi:10.18773/austprescr.2021.028

4 Mindel JS. Amiodarone and optic neuropathy. Am Heart J. 2008;156(3):411-413. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.007

5 Wang AG, Cheng HC. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: Clinical Review. Neuroophthalmology. 2016;41(2):55-58. Published 2016 Nov 18. doi:10.1080/01658107.2016.1247461

6 Cheng HC, Yeh HJ, Huang N, Chou YJ, Yen MY, Wang AG. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: A Nationwide Study. Ophthalmology. 2015;122(12):2553-2559. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.022

7 Gower EW, Lovato JF, Ambrosius WT, et al. Lack of Longitudinal Association Between Thiazolidinediones and Incidence and Progression of Diabetic Eye Disease: The ACCORD Eye Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2018;187:138-147. doi:10.1016/j.ajo.2017.12.007

8 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141

9 Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2022;42(1):17-28. doi:10.1007/s40261-021-01110-w

10 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf

11 Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf*. 2009;32(1):1-18. doi:10.2165/00002018-200932010-00001

12 Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy Monitoring Guideline and Recommendations 2020. The Royal College of Ophthalmologists. Accessed March 24, 2022. https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/2609/

13 Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(9):1105-1112. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1099

14 Hilton EJR, Hosking SL, Betts T. The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure - European Journal of Epilepsy.* 2004;13(2):113-128. doi:10.1016/S1059-1311(03)00082-7

15 Bekkelund SI, Lilleng H, Tønseth S. Gabapentin may cause reversible visual field constriction. *BMJ*. 2006;332(7551):1193.

16 Kälviäinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001;15(3):217-230.

doi:10.2165/00023210-200115030-00005
17 Wild JM, Ahn H sook, Baulac M, et al. Vigabatrin and Epilepsy: Lessons Learned*Epilepsia*. 2007;48(7):1318-1327. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01133.x
18 Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. BMJ. 2003;326(7390):613-614. doi:10.1136/bmj.326.7390.613
19 Lochhead J, Elston JS. Doxycycline induced intracranial hypertension. BMJ. 2003;326(7390):641-642.
20 Intracraniële hypertensie met ernstige en blijvende visusdaling en gezichtsvelduitval na gebruik van orale tetracycline | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Accessed April 13, 2022. https://www.ntvg.nl/artikelen/intracraniele-hypertensie-met-ernstige-en-blijvende-visusdaling-en-gezichtsvelduitval-na
21 Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. Hong Kong Med J 2006; 12: 56-60. (PubMed id:16495590)
22 Fortes BH, Tailor PD, Dalvin LA. Ocular Toxicity of Targeted Anticancer Agents*Drugs*. 2021;81(7):771-823. doi:10.1007/s40265-021-01507-z
23 Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors*Retina*. 2019;39(8):1435-1450. doi:10.1097/IAE.0000000000002451
24 Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen*Am J Ophthalmol*. 1994;117(6):772-775. doi:10.1016/s0002-9394(14)70321-6
25 Therssen R, Jansen E, Leys A, Rutten J, Meyskens J. Screening for Tamoxifen Ocular Toxicity: A Prospective Study*European Journal of Ophthalmology*. 1995;5(4):230-234. doi:10.1177/112067219500500406

Martindale: The complete drug reference. Dernière consultation le 08/03/2022.
Farmacotherapeutisch Kompas : Dernière consultation le 29/03/2022.
BNF : Dernière consultation le 08/03/2022.

Actualités

Sémaglutide injectable (Ozempic ®) temporairement indisponible : stock à réserver pour l'indication diabète de type 2

La firme Novo Nordisk a annoncé une «potentielle pénurie de la spécialité Ozempic ® » (sémaglutide injectable enregistré pour le traitement du diabète de type 2), et ce, pour les 6 prochains mois, en lien avec une « demande plus importante qu'attendue ». Le produit est en indisponibilité temporaire depuis le 4 juillet 2022.
Pour rappel le sémaglutide injectable (nom de spécialité : Ozempic ® ; dosages disponibles en Belgique : 0,25 - 0,5 mg et 1 mg) a comme indication officielle (RCP) le diabète de type 2, chez l'adulte, en complément d'un régime alimentaire et d'activité physique, lorsque ces mesures sont devenues insuffisantes. Il peut être utilisé en monothérapie lorsque la metformine n'est pas appropriée, ou en association à d'autres médicaments.
Lorsqu'un patient diabétique est confronté à cette pénurie, un changement de traitement doit être effectué, mais uniquement en consultation avec un médecin et sous surveillance médicale stricte.

Une autre spécialité à base de sémaglutide injectable a récemment été approuvée par l'EMA (Wegovy® ; dosages enregistrés : 0,25 mg - 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg et 2,4 mg) avec comme indication le traitement de l'obésité (BMI ≥ 30) et du surpoids en présence d'au moins une pathologie associée au surpoids (BMI ≥ 27 et < 30). Wegovy ® n'est pas commercialisé en Belgique (situation au 8/8/2022).

Le CBIP souligne que la perte de poids n'est pas une indication autorisée pour la spécialité Ozempic®. Etant donné l'impact négatif important pour les patients diabétiques confrontés à cette pénurie, la spécialité Ozempic® doit être réservée uniquement aux patients souffrant de diabète de type 2, certainement tant que le risque de pénurie est présent.

L'Australie a été confrontée récemment à un phénomène similaire de pénurie ayant menéles autorités et de nombreuses associations professionnelles à rappeler aux prestataires de soins (médecins, pharmaciens) et aux patients, que les prescriptions pour la spécialité Ozempic® devaient être réservées aux personnes souffrant de diabète de type 2. La demande plus importante qu'attendue avait été attribuée à une publicité, largement relayée sur les réseaux sociaux, à propos d'un effet bénéfique sur la perte de poids.

Actualités

COVID-19 : Le point sur ce que l'on sait du risque de myocardite (et péricardite) après la vaccination avec un vaccin à ARNm

Messages clés

- Des chercheurs canadiens ont rassemblé les meilleures preuves disponibles concernant l'incidence, les facteurs de risque, l'évolution clinique et le mécanisme des myocardites et péricardites observées après la vaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19 [Comirnaty® (vaccin Pfizer) et Spikevax® (vaccin Moderna)].[1(étude), 2(éditorial)]
- L'incidence des myocardites après la vaccination avec un vaccin à ARNm était faible. Le risque était le plus élevé après la 2e dose et chez les garçons et les hommes de 12 à 29 ans (entre 30 et 150 cas par million de secondes doses). L'incidence chez les personnes de 18 à 39 ans était plus élevée avec le vaccin Moderna qu'avec le vaccin Pfizer.
- Les cas de péricardite sont moins documentés. Les données limitées montrent plus de variations que pour les cas de myocardite, notamment concernant l'âge et le sexe.
- Un intervalle d'au moins 31 jours entre les deux premières doses (au moins 56 jours chez les hommes de 18 à 29 ans) pourrait réduire le risque de myocardite et de péricardite.
- Dans l'ensemble, les preuves sont de faible qualité et certaines questions importantes restent encore sans réponse, notamment en ce qui concerne les pathologies sous-jacentes susceptibles d'être un facteur de risque, les risques associés aux doses de rappel, les risques associés à la vaccination des jeunes enfants, le pronostic à long terme et les mécanismes sous-jacents.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- On sait que la myocardite et la péricardite sont des effets indésirables rares des vaccins à ARNm contre la COVID-19, les premiers signaux remontant à 2021 [voir aussi les Folia d'août 2021]. Une analyse des meilleures preuves disponibles permet d'optimiser la stratégie de vaccination en termes d'efficacité et de sécurité.

Conception de l'étude

- Synthèse méthodique des données provenant d'études observationnelles, de systèmes de notification active et passive et/ou de séries de cas (en ce qui concerne l'incidence, les facteurs de risque et l'évolution clinique), et de données provenant d'avis, de courriers, de revues et d'études primaires (en ce qui concerne le mécanisme sous-jacent). Les chercheurs ont sélectionné 46 études sur la base de plusieurs critères (voir l'étude en question pour plus de détails).

Résultats en bref

- L'incidence des **myocardites** après la vaccination avec un vaccin à ARNm était faible. Les symptômes sont apparus en moyenne 2 à 4 jours après la vaccination et la plupart des patients ont présenté des symptômes après la 2e dose.
- **Incidence des myocardites après une 2e dose**.
  - L'incidence était la plus élevée chez les **garçons et les hommes de 12 à 29 ans**. Incidence estimée chez les 12-17 ans : 50 à 139 cas par million de secondes doses (*faible degré de certitude*). Incidence estimée chez les 18-29 ans : 28 à 147 cas par million de secondes doses (*degré de certitude modéré*).
  - Chez les garçons et les filles de 5 à 11 ans, chez les hommes de 30 à 39 ans et chez les femmes de 12 à 39 ans, les données indiquent une incidence inférieure à 20 cas par million de secondes doses (*faible degré de certitude* ; chez les filles de 12 à 17 ans et chez les hommes et les femmes de 30 à 39 ans : *très faible degré de certitude*).
- Concernant le risque **après une 3e dose** : les données sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir se prononcer à ce sujet.
- **Évolution clinique de la myocardite.** La plupart des patients ont été hospitalisés pour une courte durée, et ont bien répondu au traitement standard (principalement des AINS). Parmi les cas confirmés de myocardite dont l'évolution éventuellement fatale a été documentée (n=220), on compte 1 décès. Le suivi à long terme (jusqu'à 90 jours ou plus) est très peu documenté.
- La **péricardite** est moins documentée et les données limitées montrent plus de variations que pour la myocardite, notamment concernant l'âge et le sexe. Dans 54,4% des cas, il s'agissait de patients de sexe masculin. Dans une série de 37 cas, l'âge médian était de 59 ans ; les symptômes sont apparus (en médiane) 20 jours après la vaccination et 60% des cas concernaient la 2e dose.
- **Facteurs de risque.**
  - L'incidence des myocardites était plus élevée avec le **vaccin Moderna** qu'avec le vaccin Pfizer chez les hommes de 18 à 39 ans (*degré de certitude modéré*) et les femmes de 18 à 39 ans (*faible degré de certitude*). Incidence chez les hommes de 18 à 39 ans par million de secondes doses : 24-300 cas avec le vaccin Moderna contre 26-36 cas avec le vaccin Pfizer. Chez les personnes de plus de 40 ans, les données ne révèlent pas de différence de risque (*degré de certitude faible / modéré*).
  - **Intervalle entre la 1e et la 2e dose.** L'administration de la 2e dose ≥ 31 jours après la 1e dose pourrait réduire le risque de myocardite et de péricardite par rapport à un intervalle de ≤ 30 jours (*faible degré de certitude*, données concernant des

personnes de 12 à 39 ans). Chez les hommes de 18 à 29 ans, les données suggèrent que l'intervalle devrait être ≥ 56 jours pour réduire significativement le risque de myocardite et de péricardite (*faible degré de certitude*).

Limites de l'étude

- De nouvelles données émergent continuellement. Les données peuvent donc devenir rapidement obsolètes. Les auteurs prévoient une ou plusieurs mises à jour des données.
- La synthèse méthodique révèle que la qualité des preuves est globalement faible (manque de données, différences dans les critères de diagnostic,....).

Commentaires du CBIP

- Les autorités sanitaires (EMA, AFMPS) surveillent de près les bénéfices et les risques liés aux vaccins COVID-19. Il est important de notifier toute suspicion de myocardite ou péricardite post-vaccination, afin que ce risque soit mieux documenté. Les notifications peuvent se faire via https://www.afmps.be/fr/effet_indesirable

Sources spécifiques

1. Pillay J et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. BMJ 2022;378:e069445 (doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069445)

2. Luo J en Gellad WF. Editorials. Myocarditis and pericarditis risk after covid-19 vaccination. BMJ 2022;378:o1554 (doi:https://doi.org/10.1136/bmj.o1554

Auditorium

Nouvel e-learning : sevrage progressif des opioïdes

Votre patient consomme-il des opioïdes pour des douleurs chroniques ? Vous est-il déjà arrivé d'envisager un sevrage progressif des opioïdes ? Dans ce cas, vous savez sûrement que c'est plus facile à dire qu'à faire.

Dans l'e-learning *Sevrage progressif des opioïdes*, vous apprendrez, sur la base de cas concrets :

- envisager un sevrage des opioïdes
- **chez qui** effectuer un sevrage des opioïdes en première ligne
- quels **accords** et quelles **précautions** prendre avant de commencer le sevrage
- comment effectuer un sevrage des opioïdes à l'aide d'un **schéma de sevrage simplifié**

L'accent est mis sur les douleurs chroniques non cancéreuses.

Cet e-learning est un module XL de 60 minutes. Vous n'avez pas beaucoup de temps ? Aucun souci. Vous n'êtes pas obligé·e de terminer le module en une seule fois. Le système se souvient de l'endroit où vous vous êtes arrêté·e et recommence à cet endroit lorsque vous reprenez le module.

Une accréditation est prévue pour les médecins (1 CP), les pharmaciens d'officine (2 CP) et les pharmaciens hospitaliers (2 CP).

Cet e-learning est le deuxième module d'une série sur les opioïdes. Le premier module *Consommation d'opioïdes et douleur chronique* est déjà en ligne. Le prochain module *Communiquer sur les opioïdes* sera publié dans les prochains mois.

Tous les modules e-learning sont gratuits et accrédités. Après une inscription unique, vous avez accès à tous les modules !

Nouveautés médicaments

Informations récentes août 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée
- amikacine liposomale
- dérisomaltose ferrique
- rélugolix + estradiol + noréthistérone

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- isoprénaline

Autres modifications
- Elargissement des conditions de remboursement vaccin HPV 9-valent
- Pénurie potentielle du sémaglutide injectable
- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).
: 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 de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois d'août 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 juillet 2022 . Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de septembre 2022.

Nouveautés en médecine spécialisée

amikacine liposomale pour inhalation (Arikayce®)

L'**amikacine** est maintenant disponible en **liposomes pour inhalation** par nébuliseur (**Arikayce®** , chapitre 11.1.9., délivrance hospitalière, médicament orphelin). C'est un antibactérien de type aminoglycoside qui a pour indication (en association avec d'autres agents antibactériens) le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le « *Mycobacterium avium* complex » (synthèse du RCP).

Innocuité
- Contre-indications : hypersensibilité au soja, insuffisance rénale sévère.
- Effets indésirables : Comme pour les aminoglycosides, ototoxicité, néphrotoxicité et bloc neuro-musculaire sont observés (voir chapitre 11.1.9.). Dysphonies, toux, dyspnées et hémoptysies sont très fréquentes (≥ 10 %). D'autres affections respiratoires dont alvéolite allergique, BPCO, bronchospasme, pneumopathie inflammatoire et des infections (exacerbations infectieuses de bronchectasie, laryngites, candidoses orales) sont fréquentes (≥ 1 %). Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement létales, y compris des cas d'anaphylaxie ont été rapportés.
- Les aminoglycosides peuvent être nocifs pour le fœtus. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée pendant la grossesse.
- Interactions : La co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration est contre-indiquée. Les autres interactions sont similaires à celles des aminoglycosides.[1]

Coût : 11 204 € , remboursé en **a!**

dérisomaltose ferrique (Monoferric®▼)

La spécialité à base de **dérisomaltose ferrique** en solution injectable pour **perfusion i.v.** (**Monoferric ®▼** , chapitre 14.1.1.2., délivrance hospitalière) contient du fer dans un complexe permettant une libération lente de fer biodisponible. Elle a pour indication le traitement de la carence en fer lorsque les préparations orales sont inefficaces ou ne peuvent être utilisées ou lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer (selon RCP).

Efficacité

Les études versus comparateur actif ont montré que le dérisomaltose ferrique (une seule perfusion de 1000 mg) était non-inférieur à un complexe de fer-sucrose (injections i.v. de 200 mg renouvelées jusqu'à une dose cumulée de 1000 mg) pour augmenter le taux d'hémoglobine.[2]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et interactions sont similaires à ceux observés avec les autres spécialités à base de fer à usage parentéral (chapitre 14.1.1.2.).
- Le dérisomaltose ferrique est aussi contre-indiqué en cas de maladie hépatique décompensée. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une bactériémie.
- Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles que l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires.[2]

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA,) est à disposition des professionnels de la santé.

Cout : 117€ à 583 € pour des doses de 500 à 2500 mg (en plusieurs doses), remboursé en b !

rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

L'association **rélugolix + estradiol + noréthistérone** (**Ryeqo®▼**, chapitre 6.9.) a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (selon RCP). Le rélugolix est un antagoniste des récepteurs de la gonadoréline freinant la libération de LH et de FSH et abaissant ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone. L'estradiol réduit certains effets indésirables comme les bouffées de chaleur et la perte de densité osseuse liés à la baisse d'estrogènes et la noréthistérone réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre.
Commentaire du CBIP L'association à base de rélugolix offre une nouvelle option dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins**.** Jusqu'à présent les options étaient les analogues de la gonadoréline mais uniquement sur le court terme et en prévision d'une chirurgie et l'ulipristal dont la balance bénéfice risque est défavorable. Pour le moment il n'y a pas de données comparatives directes avec d'autres options pharmacologiques ou chirurgicales. Malgré des données rassurantes sur la perte de densité minérale osseuse, les effets à long terme ne sont pas encore complètement établis et doivent être suivis.

Efficacité

- L'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est efficace pour réduire les pertes menstruelles (± 84 % vs 15 à 25 % de réduction des pertes avec le placebo, après 24 semaines) chez des femmes ayant des règles abondantes liées aux fibromes utérins.[3,4]
- Après 52 semaines, une aménorrhée est observée chez environ 70 % des femmes recevant l'association.
- Une baisse significative de la douleur, de la détresse liée aux saignements, de l'inconfort pelvien, de l'anémie et du volume utérin, a également été rapportée chez les femmes recevant l'association par rapport au placebo.[3,4]
- Après au moins un mois de traitement, l'association rélugolix + estradiol + noréthistérone inhibe l'ovulation et confère une contraception adéquate.[5]

Innocuité

- Etant donné la présence de dérivés estrogéniques et progestatifs, les contre-indications sont similaires à celles des associations estroprogestatives (chapitre 6.2.1.). Les autres contre-indications sont l'ostéoporose et l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. Les précautions particulières liées aux risques thromboemboliques sont également d'application pour cette association avec le rélugolix.
- Effets indésirables les plus fréquents : bouffées de chaleur (8,3 %) et saignements utérins (4,7 %). Les autres effets indésirables fréquents (≥ 1 %) sont irritabilité, alopécie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, kyste mammaire, diminution de la libido et dyspepsie.[5]
- Après 52 semaines de traitement par l'association, la variation de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire par rapport à l'inclusion était de -0,80 % (IC à 95 % : -1,3578 à -0,2503) ce qui n'a **pas** été considéré comme **cliniquement significatif**, le seuil étant placé à -2,2 %. L'incidence des fractures est restée faible et généralement similaire entre les groupes

dans les études. **Une perte osseuse comprise entre 3 % et 8 %** a tout de même été observée **chez certaines femmes traitées dont la DMO était normale en début de traitement**, remettant en question la balance bénéfice/risque chez certaines femmes sans facteurs de risque apparents. Par conséquent, il est recommandé, selon le RCP, de réaliser une **absorptiométrie à double rayon X (DXA) après 1 an** de traitement pour vérifier que la femme ne présente pas une perte excessive de DMO dépassant le bénéfice du traitement.[3]

- L'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. L'effet contraceptif n'est adéquat qu'après un mois d'utilisation et l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale est contre-indiquée et doit être arrêtée avant l'instauration du traitement. Une méthode de contraception **non hormonale** doit donc être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement. L'ovulation reprendra rapidement à l'arrêt du traitement, une contraception appropriée doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement.
- Interactions :
  - Les interactions des estrogènes (par la présence d'estradiol) et des progestatifs (par la présence de la noréthistérone): voir chapitre 6.2.1.).
  - Le rélugolix est un substrat de la P-gp, avec des interactions possibles avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp (voir Tableau Id dans Intro.6.3.).
  - Le RCP déconseille l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Id dans Intro.6.3.) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (voir Tableau Ic et Tableau Id dans Intro.6.3.). [5]

Posologie : un comprimé une fois par jour. Le traitement doit être démarré dans les 5 jours suivant le début des règles pour éviter des saignements irréguliers et/ou abondants en début de traitement.

Cout 252,98 € pour 3 x 28 jours, remboursé en b !

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

isoprénaline (Isuprel®)

L'isoprénaline en solution pour perfusion i.v. (Isuprel®, chapitre 1.8.4.2.) est retirée du marché depuis juillet 2022. Il n'existe plus de spécialité à base d'isoprénaline.

Autres modifications

Elargissement des conditions de remboursement du vaccin HPV 9-valent (Gardasil 9®)

A partir du 1er août, le **vaccin HPV 9-valent** (Gardasil 9®, chapitre 12.1.1.11) est **également** remboursé (catégorie b!) pour **les garçons de plus de 12 ans, mais de moins de 19 ans, au moment de la première administration du calendrier vaccinal**. Auparavant, seules les jeunes filles étaient concernées. En Belgique, Gardasil 9® est aussi le vaccin HPV proposé gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des filles et garçons contre le HPV (à l'âge de 11 à 13 ans) (voir Tableau 12a. dans le Répertoire 12.1.). Le vaccin HPV 2-valent Cervarix® reste uniquement remboursé (catégorie b!) chez les jeunes filles. Contrairement au Cervarix®, le Gardasil 9® contient également des souches responsables de verrues anogénitales. Pour une discussion sur le Gardasil 9®, voir l'article "Nouveautés 2016: état de la question 5 ans plus tard" dans les Folia d'août 2022.

Potentielle pénurie du sémaglutide injectable (Ozempic®▼)

Le **sémaglutide injectable** (**Ozempic®▼**, chapitre 5.1.6.), enregistré pour le traitement du diabète de type 2, est en indisponibilité temporaire depuis début juillet suite à une forte augmentation de la demande. La firme Novo Nordisk a annoncé une « potentielle pénurie » de la spécialité pour les 6 prochains mois. Etant donné l'impact négatif important pour les patients diabétiques confrontés à cette pénurie, le sémaglutide injectable (Ozempic®) doit être réservé uniquement aux patients souffrant de diabète de type 2, certainement tant que le risque de pénurie est présent. Pour plus d'informations voir le Bon à Savoir du 9 août 2022.

Direct Healthcare Professional Communications

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

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- vigabatrine (Sabril®) : Pénurie temporaire de Sabril® 500 mg, comprimés pelliculés.
- kétoprofène (Fastum®) : Les mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène.
- défibrotide (Defitelio®) : Ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
- rucaparib (Rubraca®) : Les données intermédiaires de l'Étude CO-338-043 (ARIEL4) montrent une diminution de la survie globale par rapport au traitement de référence.
- vandétanib (Caprelsa®) : Pénurie de Caprelsa® 100 mg comprimés pelliculés.
- acétate de cétrorélix 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable (Cetrotide®): pénurie temporaire.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le fedratinib (Inrebic®) et la daunorubicin + cytarabine liposomales (Vyxeos® liposomal), non encore commercialisés, ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (medical need).
- Le pritelivir (Pritelivir®), non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (compassionate use).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Inrebic®, Vyceos® liposomal, Pritelivir®.

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 le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 03 août 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 03 août 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 03 août 2022

Sources spécifiques

1 Arikayce®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Monoferric®, Résumé des Caractéristiques du Produit

3 EMA CHMP-Assessment Report Ryeqo®, procedure No. EMEA/H/C/005267/0000 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf

4 Myfembree® contre les règles abondantes liées aux fibromes, La Lettre Médicale, septembre 2021 ; 45(10) : 73

5 Ryeqo®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Pharmacovigilance

Clozapine : danger d'une réintroduction brusque

La clozapine est un antipsychotique atypique qui, en raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques (myocardite et cardiomyopathie), ne doit être utilisé que chez les patients atteints de schizophrénie chez qui les autres traitements antipsychotiques ont échoué, ou en cas de confusion aiguë associée à la maladie de Parkinson (seules indications dans le RCP). Le RCP des médicaments contenant de la clozapine recommande d'instaurer le traitement de manière progressive, à faible dose, ainsi que - lorsque c'est possible – d'interrompre le traitement de manière progressive.

- **Schéma d'instauration du traitement (RCP, indication 'schizophrénie')**: « *12,5 mg une ou deux fois le premier jour, suivis de 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si le médicament est bien toléré, la dose quotidienne peut être lentement augmentée par paliers de 25 à 50 mg, jusqu'à 300 mg par jour en 2 à 3 semaines. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par la suite, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois par semaine, ou mieux encore, une fois par semaine.* »
- En cas d'effets indésirables graves, p. ex. en cas de leucopénie grave, le traitement devra être interrompu immédiatement sans diminution progressive de la dose et ne pourra pas être réinstauré par la suite (RCP).

Un article récent de *La Revue Prescrire*[1] attire l'attention sur le danger d'une réintroduction brusque de la clozapine après une période d'interruption. L'article décrit le cas d'une femme de 40 ans souffrant de troubles psychotiques qui était traitée depuis au moins 10 ans par la clozapine à la dose de 500 mg par jour et chez qui le traitement a été interrompu pendant 10 jours. Le traitement a été réintroduit en milieu hospitalier à la dose de 400 mg par jour. Une heure après la première dose, la patiente a été retrouvée inconsciente, en arrêt cardiaque. Elle a pu être réanimée mais a gardé des séquelles en raison d'une hypoxie cérébrale. On n'a pas pu identifier d'autre cause que la reprise de la clozapine.
Des cas similaires ont aussi été rapportés dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) [2]. Une recherche dans la base de données Vigibase (période 2015-2019) a montré que 45 cas de troubles cardiaques ou neurologiques ont été rapportés chez des patients qui ont repris la clozapine de manière brusque après une interruption d'au moins 2 jours. Ces patients avaient été traités auparavant pendant plusieurs années par la clozapine.

La prudence s'impose donc en cas de réintroduction, avec, après bilan général et cardiaque, à nouveau une augmentation progressive de la dose en commençant par la dose la plus faible, comme lors d'une première prise. Ceci est conforme à ce qui est mentionné dans le RCP : « *Chez les patients dont la dernière prise de clozapine remonte à plus de 2 jours, le traitement doit être réinstauré avec une dose de 12,5 mg une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, il peut être réalisable d'augmenter la dose de manière à atteindre le niveau efficace plus rapidement qu'il n'est recommandé pour un premier traitement. Cependant, si le patient a précédemment présenté un arrêt respiratoire ou cardiaque avec le titrage initial, mais que la dose a ensuite pu être augmentée avec succès jusqu'à un niveau efficace, la nouvelle augmentation doit se faire avec une extrême prudence.* »

Sources spécifiques

1 Clozapine : danger d'une réintroduction brusque.*La Revue Prescrire* 2022;42:345

2 Clozapine - drug dose titration not performed.WHO Pharmaceutical Newsletter. 2020; 3: 11-13

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.