

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2021

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

**Angor stable : pas de bénéfice d'une prise en charge interventionnelle immédiate par rapport au traitement médicamenteux**

Après un suivi de 3,2 ans, une étude randomisée à grande échelle portant sur des patients avec un angor stable ne démontre aucun bénéfice en termes de morbidité cardio-vasculaire et de mortalité cardio-vasculaire et globale d'une stratégie invasive initiale (suivie d'un traitement médicamenteux optimal) par rapport à une stratégie conservatrice initiale (uniquement un traitement médicamenteux optimal).

**Vaccination des patients immunodéficients: à quoi faut-il faire attention ? (Mis à jour le 24/05/22)**

Dans cet article des Folia, basé sur un avis du Conseil Supérieur de la Santé, nous abordons la vaccination des (1) patients sous immunosuppresseurs : à quoi faut-il faire attention? ; (2) nourrissons exposés *in utero* aux immunosuppresseurs ; (3) enfants allaités dont les mères sont traitées avec des médicaments biologiques.

### BON À SAVOIR


**Les vaccins COVID-19 à ARNm: dans quelles allergies sont-ils contre-indiqués ou nécessitent-ils des précautions particulières ?**


**COVID-19 : les vaccins à ARNm pendant la grossesse et l'allaitement**

**COVID-19 : autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour un troisième vaccin (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®)**

**COVID-19 : la colchicine est-elle une option de traitement ?**

**La phenprocoumone (Marcoumar®) reste disponible en Belgique**

**Guide BAPCOC pour la pratique ambulatoire : mise à jour 2021 dans notre Répertoire en ligne et désormais également disponible en format PDF **

**INFORMATIONS RÉCENTES: février 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications **

#### **Nouveautés en première ligne**

- fer (III) maltol (Feraccru®)
- vaccins contre la COVID-19 (COVID-19 Vaccine Moderna®▼et COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼)

#### **Nouveautés en médecine spécialisée**

- burosumab (Crysvita®▼)
- remdésivir (Veklury®▼)

#### **Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- cétalkonium + salicylate (Teejel®)
- desmopressine gouttes nasales (Minirin® gtttes sol.nas.)

#### **Autres modifications**

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

### PHARMACOVIGILANCE

**Arrêt tabagique : risque de surdosage de certains médicaments**

Il est conseillé de suivre de près, pendant environ un mois, les personnes qui arrêtent de fumer.

Ceci est particulièrement recommandé en cas de prise de médicaments métabolisés par le CYP1A2, surtout lorsqu'ils présentent une marge thérapeutique-toxique étroite ou des effets indésirables dose-dépendants potentiellement graves.

## Ce mois-ci dans les Folia

Le traitement de l'angor stable peut consister soit en un traitement invasif initial (une angioplastie coronaire transluminale percutanée ou un pontage coronarien) suivi d'un traitement médicamenteux, soit en un traitement médicamenteux optimal seul, avec dans les deux cas, une adaptation de l'hygiène de vie. L'étude ISCHEMIA compare ces deux approches en termes de mortalité et de morbidité, sur une population de plus de 5.000 patients et un suivi médian de 3,2 ans.

En nous appuyant sur l'avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé au sujet de la vaccination des patients immunodéficients et des malades chroniques, nous éclairons quelques points auxquels il convient de faire attention lors de la vaccination dans des situations d'immunosuppression.

Également sur la base d'un avis du Conseil Supérieur de la Santé, nous donnons quelques informations sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement des vaccins à ARNm contre la COVID-19, ainsi que sur les allergies qui peuvent rendre ces vaccins contre-indiqués ou nécessiter des précautions particulières.

Le guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire de la Commission belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) a été mis à jour (2021) et est disponible dans le Répertoire commenté des médicaments (en ligne) ou en version imprimable.

## Angor stable : pas de bénéfice d'une prise en charge interventionnelle immédiate par rapport au traitement médicamenteux

Ces dernières décennies, plusieurs études et méta-analyses portant sur des patients présentant un angor stable ont démontré un contrôle des symptômes quelque peu meilleur avec une prise en charge invasive immédiate (suivie d'un traitement médicamenteux) par rapport à un traitement médicamenteux seul, mais sans bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.

L'étude ISCHEMIA le confirme. Cette étude randomisée à grande échelle prend en considération les techniques invasives actuelles et un traitement médicamenteux optimal selon les guides de pratique en vigueur. Après un suivi médian de 3,2 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en morbidité et mortalité cardio-vasculaire, ni en mortalité globale, entre une prise en charge invasive initiale (suivie d'un traitement médicamenteux optimal) et une prise en charge conservatrice initiale avec uniquement un traitement médicamenteux. Pour les symptômes de l'angor et la qualité de vie, une différence significative, mais limitée, a été démontrée en faveur du traitement invasif (3 points sur une échelle de 0 à 100).

Ces résultats confirment une fois de plus que la prise en charge primaire de l'angor stable doit comporter des modifications de l'hygiène de vie et un traitement médicamenteux optimal. Chez les patients présentant de nombreuses plaintes, un traitement invasif, en plus d'une prise en charge médicamenteuse optimale, peut avoir une influence favorable sur les plaintes.

En plus des modifications de l'hygiène de vie indispensables (sevrage tabagique, exercice physique, alimentation saine), le traitement des patients présentant un angor stable est avant tout médicamenteux. Le traitement médicamenteux optimal comporte un ou plusieurs médicaments anti-angoreux (un  $\beta$ -bloquant et/ou un antagoniste du calcium, qui apportent un bénéfice établi sur la morbidité et la mortalité, sont à privilégier ; les dérivés nitrés, la molsidomine et l'ivabradine ont une place plus limitée), de l'acide acétylsalicylique, une statine et éventuellement un IECA ou un sartan (voir Répertoire Chapitre 1.2.). En outre, des traitements invasifs (par pontage coronarien ou angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP, avec stent)) peuvent avoir une place, toujours en complément du traitement médicamenteux<sup>1</sup>.

Dans plusieurs études et méta-analyses réalisées au cours des dernières décennies, une prise en charge invasive initiale (suivie d'un traitement médicamenteux) avait seulement été associée à un léger bénéfice en termes de contrôle symptomatique, en comparaison avec un traitement médicamenteux seul, sans aucun bénéfice en termes de morbidité et de mortalité<sup>2,3</sup>. Un grand nombre de ces études datent d'il y a quelques années et, depuis lors, les techniques chirurgicales et les procédures interventionnelles ont évolué, tout comme la prise en charge médicamenteuse. L'incertitude persistait donc sur la place d'une approche invasive initiale chez les patients avec un angor stable. Une étude randomisée de taille suffisante avec les techniques invasives actuelles et un traitement médicamenteux optimal selon les guides de pratique en vigueur s'imposait dès lors.

### L'étude ISCHEMIA

Les résultats longtemps attendus de cette étude (ISCHEMIA) ont été publiés au printemps 2020<sup>4,5</sup>.

L'étude ne démontre aucun bénéfice d'une stratégie invasive initiale (suivie d'un traitement médicamenteux optimal) par rapport à une approche conservatrice initiale avec un traitement médicamenteux seul (et une intervention uniquement en cas de contrôle insuffisant des symptômes) sur le **critère d'évaluation primaire composite de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire**. Dans les 6 premiers mois après l'inclusion, il y avait plus d'événements cardio-vasculaires dans le groupe ayant bénéficié du traitement invasif par rapport au groupe sous traitement conservateur. Ce fait est principalement attribuable à des événements suite à la procédure invasive. Le rapport s'inverse au cours des années suivantes, avec moins d'événements dans le groupe sous traitement invasif. Cependant, après un suivi médian de 3,2 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. De même, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de mortalité globale<sup>4</sup>.

Pour les **symptômes de l'angor et la qualité de vie** (critères d'évaluation secondaires, rapportés dans une publication séparée), une différence limitée, bien que statistiquement significative, a été démontrée en faveur du traitement invasif. La différence est la plus marquante dans les premiers mois après l'inclusion,

mais elle diminue par la suite. Cette différence ne semble pas pertinente du point de vue clinique (bénéfice de 3 points par rapport au groupe témoin, sur une échelle de 0 à 100, après 3 ans). Chez les patients avec plus de plaintes d'angor au début de l'étude, l'amélioration de la qualité de vie est un peu plus prononcée (mais toujours seulement modérée : 5 points sur une échelle de 0 à 100) que chez les patients avec peu ou pas de plaintes au début de l'étude (guère d'amélioration de la qualité de vie)<sup>5</sup>.

## Commentaires du CBIP

Cette étude confirme que, chez des patients avec un angor stable, une prise en charge invasive immédiate, suivie d'un traitement médicamenteux optimal, n'apporte pas de plus-value en termes de morbidité et de mortalité par rapport à une prise en charge conservatrice initiale avec uniquement un traitement médicamenteux optimal. Une prise en charge expectative, avec un traitement médicamenteux optimal et une intervention seulement en cas de contrôle insuffisant des symptômes, semble donc justifiée chez la plupart des patients, car équivalente au traitement invasif immédiat. Pour les patients présentant de nombreuses plaintes (avec un impact considérable sur la qualité de vie), un traitement invasif précoce peut avoir une influence favorable sur les plaintes (mais pas sur la survie).

Une confirmation de plus qu'un traitement médicamenteux optimal doit être la prise en charge primaire de l'angor stable, sans oublier les modifications non médicamenteuses de l'hygiène de vie.

## Sources

- 1 European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- 2 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829
- 3 Chevalier P. Angor stable : traitement médical ou invasif ? Quel type d'endoprothèse coronaire ? Données récentes. *Minerva. Analyses brèves* 15/09/2017. <http://minerva-ebm.be/FR/Analysis/514>
- 4 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
- 5 Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408-19. doi:10.1056/NEJMoa1916370

## Vaccination des patients immunodéficients: à quoi faut-il faire attention ? (Mis à jour le 24/05/22)

Un avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) aborde divers aspects de la vaccination dans des situations d'immunosuppression. La décision de vacciner ces patients et toutes les modalités à ce sujet relèvent souvent du domaine du spécialiste. Le présent article éclaire quelques points auxquels il convient de faire attention.

- **Patients sous immunosuppresseurs** : effectuer si possible les vaccinations avant le début de l'immunosuppression. Dans le cas des vaccins vivants, au moins 4 semaines avant ; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée en cas d'immunodéficiência ou d'immunosuppression. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
- **Nourrissons ayant été exposés *in utero* à des agents biologiques (anticorps monoclonaux : inhibiteurs du TNF, antagonistes des interleukines)**: si l'agent biologique a été poursuivi après la 22<sup>e</sup> semaine de grossesse, la vaccination avec des vaccins vivants doit être reportée après l'âge de 6 mois.
- Les **enfants allaités par des mères traitées avec des anticorps monoclonaux** peuvent être vaccinés normalement.

En septembre 2019, un avis révisé du Conseil supérieur de la santé (CSS) sur la vaccination des patients immunodéficients et des malades chroniques a été publié : Avis 9158 patients ID et vaccination, 2019.<sup>1</sup>

Cet avis aborde divers aspects de la vaccination dans des situations d'immunosuppression (traitement par immunosuppresseurs, VIH, chimiothérapie ou radiothérapie d'hémopathies malignes, immunodéficiência congénitale). La vaccination dans le cadre de certaines maladies chroniques est également abordée (notamment le diabète, les maladies chroniques des reins, du foie, du cœur et des poumons). L'avis émet des recommandations sur les vaccins qui sont (fortement) recommandés ou contre-indiqués dans ces conditions-là, la période de vaccination la plus appropriée, le calendrier de vaccination le plus approprié et la nécessité éventuelle d'un suivi sérologique.

La décision de vacciner ces patients et toutes les modalités à ce sujet relèvent souvent du domaine du spécialiste. L'avis du CSS recommande que le statut vaccinal des patients immunodéficients et des malades chroniques soit vérifié au moins une fois par an en concertation entre le spécialiste et le médecin généraliste.

Le présent article des Folia traite de la **vaccination**

- (1) des patients sous immunosuppresseurs: à quoi faut-il faire attention? ;
- (2) des nourrissons ayant été exposés *in utero* à des immunosuppresseurs ;
- (3) des nourrissons dont la mère prend des agents biologiques pendant la période d'allaitement.

### Vaccination des patients sous immunosuppresseurs: à quoi faut-il faire attention ?

Les patients traités par immunosuppresseurs présentent un plus grand risque d'être touchés par certaines infections et/ou de connaître une évolution plus compliquée de ces infections. Un statut vaccinal optimal est donc essentiel. Voici quelques points auxquels il faut faire attention.

- **Vaccins inactivés**
  - Les vaccins inactivés doivent **si possible être administrés au moins deux semaines avant le début du traitement immunosuppresseur** afin qu'une réponse vaccinale adéquate puisse se développer.
  - Ils peuvent également être administrés pendant le traitement par immunosuppresseurs ou immédiatement après l'avoir arrêté : cela ne pose pas de problème en termes d'innocuité, mais la réponse vaccinale peut être réduite (réponse immunitaire plus faible, durée de protection plus courte et/ou protection plus lente à apparaître). Cependant, on présume que même avec une efficacité vaccinale partiellement réduite, la vaccination reste associée à un bénéfice dans cette population de patients vulnérables. Lorsque la vaccination a lieu pendant le traitement, la réponse immunitaire est probablement moins affectée si une première dose de vaccin a déjà été

administrée avant l'immunosuppression.

- **Note de la rédaction** : Au moment de la publication de l'avis du CSS, il n'y avait pas encore de COVID-19. Quelques vaccins contre la COVID-19 sont disponibles depuis (voir chapitre 12.1.1.15. du Répertoire). L'expérience acquise avec les vaccins COVID-19 chez les patients immunodéficients n'est pas suffisante pour en déterminer le profil d'innocuité et d'efficacité. Étant donné que les vaccins à ARNm sont des vaccins non vivants et que le vaccin à vecteur viral est non répliquatif, on présume que les patients immunodéficients peuvent être vaccinés en toute sécurité. La réponse immunitaire peut toutefois être réduite. Il est donc préférable, ici aussi, d'administrer les vaccins au moins deux semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.<sup>2,3</sup>
- **Vaccins vivants (rougeole-rubéole-oreillons, varicelle, rotavirus, fièvre jaune, BCG, vaccin vivant contre le zona, vaccin vivant contre la fièvre typhoïde)**
  - Les vaccins vivants sont **contre-indiqués** chez les patients sous immunosuppresseurs en raison du risque de répllication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.
  - Les vaccins vivants doivent être administrés **si possible au moins 4 semaines avant le début de la prise de médicaments immunosuppresseurs**, afin de garantir l'innocuité et le développement d'une réponse vaccinale adéquate.
  - Il convient de ne pas administrer de vaccins vivants immédiatement après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur : il convient d'attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Cet intervalle de temps (voir le tableau figurant dans l'avis) varie d'un médicament à l'autre et dépend de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur. Cet effet immunosuppresseur peut être encore présent même si le médicament n'est plus détectable dans le sang.
  - Si des **personnes de l'entourage immédiat ou des contacts proches du patient immunodéficient ont reçu des vaccins vivants**, il convient de suivre les **précautions** suivantes pour éviter le risque de transmission du virus vaccinal au patient immunodéficient.
    - *Pour les vaccins rougeole-rubéole-oreillons, le vaccin contre la varicelle et le vaccin vivant contre le zona*: le contact avec le patient immunodéficient doit seulement être évité si une éruption cutanée survient après la vaccination, jusqu'à ce que l'éruption ait disparu ; il n'y a pas d'autres précautions à prendre.
    - *Pour les vaccins contre le rotavirus* : le patient immunodéficient doit éviter tout contact avec les matières fécales du nourrisson vacciné jusqu'à 4 semaines après la vaccination.
- En cas de **projets de voyage** (même futurs), il est important d'orienter le patient à temps vers un centre de vaccination pour planifier les vaccinations nécessaires, surtout en ce qui concerne la vaccination contre la fièvre jaune (qui se fait avec un vaccin vivant).
- La nécessité d'une **surveillance sérologique** après la vaccination des patients immunodéficients ne fait pas l'objet d'un consensus. Le CSS recommande de surveiller le titre d'anticorps après les vaccinations suivantes : vaccination contre l'hépatite B, vaccination contre la fièvre jaune et, dans certains cas, vaccination contre la rage en « prophylaxie post-exposition ».
- Rien ne prouve que les vaccinations soient un facteur déclenchant de l'aggravation de maladies immunitaires chroniques ou d'exacerbations. Par précaution, le CSS conseille de ne pas vacciner, si possible, durant la phase aiguë d'une exacerbation.

### Vaccination des nourrissons ayant été exposés *in utero* à des immunosuppresseurs

Les femmes traitées par des médicaments immunosuppresseurs dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques doivent souvent continuer à les prendre pendant leur grossesse. Ce traitement influence-t-il la réponse vaccinale du nourrisson et les vaccins peuvent-ils être administrés en toute sécurité au nourrisson ?

- **Concernant l'azathioprine, la ciclosporine et la dexaméthasone**, les données n'indiquent pas d'immunosuppression chez le nouveau-né : ces médicaments n'influenceront donc pas la réponse vaccinale chez le nourrisson.
- **Agents biologiques (anticorps monoclonaux : inhibiteurs du TNF, antagonistes des interleukines) :**
  - De nombreuses incertitudes subsistent quant aux effets, en termes d'innocuité et de réponse

immunitaire, des agents biologiques, et en particulier des anticorps monoclonaux, sur le système immunitaire en développement du nourrisson, et pour beaucoup de ces agents, l'expérience chez les femmes enceintes est très limitée. Un cas mortel d'infection par le BCG a été rapporté chez un nouveau-né vacciné contre la tuberculose (vaccin BCG) et dont la mère avait reçu de l'infliximab (un inhibiteur du TNF) pendant la grossesse. On sait également que certains de ces agents peuvent circuler chez l'enfant pendant plusieurs mois après la naissance. Lorsque des vaccins vivants sont administrés pendant les premiers mois de la vie aux nourrissons ayant été exposés *in utero* à des anticorps monoclonaux, il faut tenir compte du fait que ces vaccins peuvent entraîner des infections graves. De plus, tout vaccin administré (vivant ou non vivant) peut s'avérer moins efficace chez ces nourrissons.

- **Si l'administration de l'agent biologique a été interrompue avant la 22<sup>e</sup> semaine de grossesse**, tous les vaccins (vaccins inactivés et vivants) peuvent être administrés selon le calendrier de vaccination habituel (voir Tableau 12a. dans le Répertoire).
- **Si l'agent biologique a été poursuivi après la 22<sup>e</sup> semaine de grossesse**, la vaccination avec des **vaccins vivants** doit être reportée après l'âge de 6 mois (ce qui signifie donc que le vaccin contre le rotavirus ne peut pas être administré). Une alternative possible, si elle est disponible, consiste à mesurer la concentration plasmatique de l'agent biologique chez le nouveau-né, et de décider en fonction de celle-ci si un vaccin vivant peut ou non être administré. [Mise à jour 24/05/22 : Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables (voir DHPC, site Web AFMPS, 07/03/22).] Les **vaccins inactivés** peuvent être administrés selon le calendrier de vaccination habituel (voir Tableau 12a. dans le Répertoire).

**Note du CBIP.** Un certain nombre de médicaments immunosuppresseurs sont **térogènes**, notamment le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide, et sont donc contre-indiqués pendant la grossesse.

## Vaccination des nourrissons dont la mère prend des agents biologiques pendant la période d'allaitement

Peu d'anticorps monoclonaux passent dans le lait maternel, et les petites quantités qui passent sont détruites dans le tube digestif de l'enfant allaité. Les enfants allaités dont les mères sont traitées avec de tels agents (p.ex. inhibiteurs du TNF, antagonistes des interleukines) peuvent donc être vaccinés avec des vaccins inactivés et vivants selon le calendrier de vaccination habituel (voir Tableau 12a. dans le Répertoire). [Mise à jour 24/05/22 : L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité au sein pendant que la mère reçoit de l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab sont indétectables chez le nourrisson (voir DHPC, site Web AFMPS, 07/03/22).].

## Sources spécifiques

- 1 Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9158 patients ID et vaccination Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019) ; disponible en anglais uniquement (situation au 11/02/2021)
- 2 Public Health England. The green book. Guidance. COVID-19: the green book, chapter 14a. Via <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>
- 3 Organisation Mondiale de la Santé: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1) (Comirnaty®, 08/01/21), <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19> (COVID-19 Vaccine Moderna®, 25/01/21), [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-AZD1222-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1) (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, 11/02/21)



Bon à savoir

## Les vaccins COVID-19 à ARNm: dans quelles allergies sont-ils contre-indiqués ou nécessitent-ils des précautions particulières ?

Un lecteur nous demande s'il existe des allergies qui rendent les vaccins COVID-19 à ARNm Comirnaty® et COVID-19 Vaccine Moderna® contre-indiqués ou qui nécessitent de prendre des précautions particulières ? Les recommandations formulées dans le présent article s'appuient sur les recommandations belges à ce sujet (cliquez ici).<sup>1</sup>

- Les vaccins sont **contre-indiqués** chez toute personne avec des antécédents de réaction allergique aiguë (c.-à-d. apparaissant dans les 6 heures, mais généralement dans l'heure) à l'un des composants des vaccins, en particulier le **polyéthylène glycol ou le polysorbate**, quelle que soit la gravité de cette réaction. Ils ne peuvent pas non plus être administrés aux personnes ayant présenté une réaction allergique grave (p. ex. anaphylaxie) après la première dose.
- Chez certaines personnes, la vaccination ne peut se faire qu'à condition de prendre des **précautions particulières (observation pendant au moins 30 minutes, de préférence dans un cadre hospitalier, et envisager d'adresser la personne à un allergologue/immunologue)**.

Comme le Comirnaty® et le COVID-19 Vaccine Moderna® ne contiennent ni protéines d'œuf de poule, ni gélatine, ni conservateurs, il n'y a aucune contre-indication ou aucune précaution particulière à prendre en cas d'allergie à ces substances.

**Il est recommandé d'observer toute personne vaccinée pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Du matériel de réanimation doit être disponible.**

### Contre-indications absolues

- Les vaccins sont contre-indiqués chez toute personne avec une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients des vaccins. Est considéré comme contre-indication, en particulier : **tout antécédent d'une réaction allergique aiguë (c.-à-d. apparaissant dans les 6 heures, mais généralement dans l'heure), diagnostiquée, au polyéthylène glycol (PEG) ou au polysorbate (en raison de la similarité chimique avec le PEG et d'une hypersensibilité croisée potentielle), quelle que soit la gravité de cette réaction allergique aiguë.**
- **Les vaccins ne peuvent pas être administrés à des personnes ayant présenté une réaction allergique grave (p. ex. anaphylaxie) après la première dose du vaccin COVID-19.**

### Des précautions particulières s'imposent

Chez certaines personnes, la vaccination peut se faire mais seulement à condition d'appliquer des **précautions particulières : observation pendant au moins 30 minutes après la vaccination (de préférence dans un cadre hospitalier) et envisager d'adresser la personne à un allergologue/immunologue.** Il s'agit de toute personne :

- ayant des antécédents de réactions allergiques aiguës (notamment anaphylactiques) aux médicaments, inexplicables ou dont la cause est connue mais non liée au PEG ni au polysorbate ;
- ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux aliments ou aux piqûres de guêpe ou d'abeille ;
- ayant une mastocytose systémique, une anaphylaxie idiopathique, ou un asthme mal contrôlé ;
- ayant présenté, après la première dose du vaccin COVID-19, une réaction aiguë non anaphylactique, ou des symptômes typiques d'une hypersensibilité aiguë, apparaissant plus de 6 heures après la première dose.

### Pas de précautions particulières à prendre

- Aucune **précaution particulière** n'est requise chez :
  - les personnes avec des antécédents de réactions locales (prononcées) aux vaccins ;
  - les personnes avec des antécédents de réactions allergiques aiguës **non anaphylactiques** aux

médicaments ne contenant pas de PEG ni de polysorbate, au latex, aux aliments ou aux piqûres d'abeille ou de guêpe ;

- les patients dont l'asthme est contrôlé ;
  - les patients avec une urticaire chronique spontanée ou une dermatite atopique.
- Le Comirnaty® et le COVID-19 Vaccine Moderna® ne contiennent **ni protéines d'œuf de poule, ni gélatine, ni conservateurs**. Il n'y a donc aucune contre-indication ou aucune précaution particulière à prendre en cas d'allergie à ces substances.

## Informations supplémentaires

- Une **réaction anaphylactique après vaccination**, avec une urticaire généralisée ou touchant plus d'un système (respiratoire, gastro-intestinal, cardio-vasculaire, cutané) est une **urgence**<sup>2</sup>, exigeant l'administration d'adrénaline (voir Intro.7.3. dans le Répertoire) et l'appel des services de secours au numéro 112.
- Une analyse des **notifications de "réaction anaphylactique" avec Comirnaty®** auprès des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains (21 cas sur 1.893.360 "1<sup>res</sup>" doses), montre une incidence de 11,1 cas par million de "1<sup>res</sup>" doses administrées.<sup>3</sup> Il ne s'est produit aucun cas mortel. La réaction est apparue dans les 15 minutes chez 71% des patients, dans les 30 minutes chez 86% des sujets ; parmi les patients ayant eu une réaction anaphylactique, environ 80% avaient des antécédents documentés d'allergies ou de réactions allergiques aux médicaments, aux aliments ou aux piqûres d'insectes. Les CDC ont également publié une **première analyse des notifications de réactions anaphylactiques** pour le **COVID-19 Vaccine Moderna®** (10 cas sur 1.041.396 "1<sup>res</sup>" doses), montrant une incidence de 2,5 cas par million de "1<sup>res</sup>" doses administrées.<sup>4</sup> Dans 9 cas sur 10, la réaction est apparue dans les 15 minutes après la vaccination ; il ne s'est produit aucun cas mortel. A titre de comparaison, l'incidence de réactions anaphylactiques avec d'autres vaccins (c.-à-d. non COVID-19) est estimée à 1 cas par million de doses administrées.

## Notes

- En Belgique, les effets indésirables suspectés des vaccins COVID-19 peuvent être notifiés à l'aide d'un formulaire en ligne spécifique : voir [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) > vaccin contre la COVID-19.
- Une liste de questions & réponses sur les vaccins contre la COVID-19 est publiée sur le site Web de l'AFMPS.
- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir **Actualités COVID-19** sur notre site Web.

## Sources spécifiques

1. Conseil Supérieur de la Santé, Belgique, Rapport 9618 - Appendix 2 – Anaphylaxie : Recommandations pour la priorisation des groupes à risque pour la vaccination contre le SARS-CoV-2 (Phase 1b). Cliquez [ici](#)
2. CDC. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis After COVID-19 Vaccination. Cliquez [ici](#)
3. Shimabukuro T en Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA Insights. Clinical update. En ligne le 21/01/21. Doi: 10.1001/jama.2021.0600
4. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 22 January 2021. DOI:

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7004e1>

## Sources générales

1. The Green Book. Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a (31 décembre, 2020) Guidance: cliquez [ici](#)
2. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> (dernière consultation le 19/01/21)



Bon à savoir

## COVID-19 : les vaccins à ARNm pendant la grossesse et l'allaitement

Le CBIP a reçu des questions sur l'emploi des vaccins à ARNm (Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna®) chez les femmes enceintes ou allaitantes. Les recommandations ci-dessous **reposent principalement sur les recommandations récentes du Conseil Supérieur de la Santé à ce sujet** (Avis CSS 9622 (version 21/01/21)).<sup>1</sup>

- A l'heure actuelle, les **données cliniques sont insuffisantes** pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des vaccins à ARNm pendant la grossesse ou l'allaitement. **Rien n'indique toutefois un effet néfaste** sur la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson, et les études chez l'animal ne montrent pas de problèmes. Aucun risque important n'est à prévoir sur des bases pharmacologiques ou biologiques (ce ne sont pas des vaccins « vivants », et l'ARNm ne pénètre pas dans le noyau cellulaire et est rapidement décomposé). Cette question est suivie de près, par les autorités sanitaires notamment.
- Compte tenu de ce qui précède, et **par principe de prudence**, les recommandations suivantes sont formulées.
  - **Femmes enceintes** : la vaccination systématique n'est pas recommandée, mais la vaccination peut être envisagée au cas par cas (en tenant compte des facteurs de risque sous-jacents d'une forme grave de COVID-19 chez la femme et en fonction du risque de contamination). Vu la forte circulation actuelle du virus, le risque de contamination de femmes enceintes est réel, surtout pour celles qui travaillent dans le secteur des soins, et on estime que le risque pour la femme et le fœtus est nettement plus élevé que celui de la vaccination. L'administration d'un des vaccins à une femme enceinte n'est en aucun cas un motif d'interruption de la grossesse. L'Organisation Mondiale de la Santé estime également qu'un test de grossesse ne s'impose pas avant de vacciner, et qu'un désir de grossesse ne doit pas être reporté après la vaccination.<sup>2</sup> Il reste à déterminer si une femme enceinte court un risque accru d'une forme grave de COVID-19. Certaines études montrent un risque accru d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de ventilation mécanique, et la COVID-19 a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré. D'autres études ne montrent pas ces risques.<sup>1</sup>
  - **Femmes allaitantes** : la vaccination peut avoir lieu, en particulier en présence de facteurs de risque sous-jacents d'une forme grave de COVID-19 chez la femme, ou en cas de risque élevé de contamination. L'Organisation Mondiale de la Santé estime également que l'allaitement ne doit pas être interrompu après la vaccination.<sup>2</sup>

Ces informations correspondent aux informations de nos sources standard sur la grossesse et l'allaitement : Lareb (Pays-Bas) et LeCrat (France). [dernière consultation le 28/01/21]

### Notes

### Sources spécifiques

1. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 de la femme enceinte, souhaitant devenir enceinte ou en période d'allaitement au moyen d'un vaccin à ARN messenger. Version adaptée du 21 janvier 2021. Avis 9622, 25/01/21, cliquez ici.

2. OMS : [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1) (Comirnaty®, 08/01/21) et <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19> (COVID-19 Vaccine Moderna®, 25/01/21)

- En Belgique, les effets indésirables suspectés des vaccins COVID-19 peuvent être notifiés à l'aide d'un formulaire en ligne spécifique : voir [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) > vaccin contre la COVID-19.
- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir Actualités COVID-19 sur notre site Web.

Bon à savoir

## **COVID-19 : autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour un troisième vaccin (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®)**

Après un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Commission européenne a accordé le 29 janvier 2021 une « **autorisation de mise sur le marché conditionnelle** » (*conditional marketing authorisation*) à un troisième vaccin COVID-19 : le **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®**, voir **site Web de l'EMA** (communiqué du 29/01/21).

Pour obtenir le « **Product Information** » (**RCP et notice pour le public en anglais**) du COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®, cliquez **ici**.

Le COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® contient un adénovirus de chimpanzé non répliquatif dans lequel a été intégrée la séquence génétique codant la protéine Spike du virus. Dans les **Folia de janvier 2021**, vous trouverez une analyse des résultats intermédiaires de l'étude contrôlée randomisée, avec critères d'évaluation cliniques (étude de phase II/III), publiée dans **The Lancet**. Il n'y a pas eu de nouvelles publications depuis. Comme indiqué dans les Folia de janvier 2021, un certain nombre de questions restent encore sans réponse et ce vaccin est très peu documenté chez les personnes de plus de 55 ans. Plus de détails sur le COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® suivront dans les « Informations récentes » de février 2021.

**Trois vaccins COVID-19 ont maintenant reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA** : le COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®, et les vaccins à ARNm Comirnaty® et COVID-19 Vaccine Moderna® [voir Répertoire, chapitre 12.1.1.15].

### **Note:**

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

Bon à savoir

## COVID-19 : la colchicine est-elle une option de traitement ?

Des messages positifs circulent sur la colchicine utilisée à faible dose chez des patients COVID-19 en ambulatoire. Il est toutefois **prématuré** de considérer la colchicine comme option de traitement dans la COVID-19 à l'heure actuelle.

- L'intérêt que suscite l'utilisation de la colchicine dans la COVID-19 fait suite à un **communiqué de presse** des chercheurs canadiens de l'**étude ColCORONA**, une étude randomisée évaluant l'effet de la colchicine sur l'apparition de complications graves chez des patients COVID-19 non hospitalisés. L'étude n'a **pas encore été examinée par des pairs** et n'a **pas encore été publiée**, et le communiqué de presse ne permet pas de se prononcer sur la qualité de l'étude ni sur le profil d'efficacité et d'innocuité de la colchicine dans cette indication<sup>1</sup>. Dès que les résultats de cette étude auront été publiés, nous y reviendrons.
- La colchicine est un médicament potentiellement toxique dont la **marge thérapeutique-toxique est étroite** [voir Répertoire, chapitre 9.3.1. et La Revue Prescrire<sup>1</sup>]. Les effets indésirables les plus fréquents de la colchicine sont des troubles gastro-intestinaux (notamment nausées, vomissements, diarrhées), qui peuvent également évoquer un surdosage. Les symptômes d'une intoxication à la colchicine sont notamment : rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique. D'après le RCP, la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique sévère.
- La colchicine est un **substrat du CYP3A4 et de la P-gp**, avec risque d'intoxication à la colchicine en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp (incluant des médicaments fréquemment utilisés, tels que des ISRS, des néomacrolides ou des antimycosiques). Le risque d'interactions graves est particulièrement élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont également été rapportés chez des patients sous colchicine qui recevaient en outre des statines ou du fénofibrate.

### Note

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

### Sources spécifiques

1. La Revue Prescrire. Colchicine et covid-19 : savoir éviter les surdoses mortelles Communiqué du 27/01/21

Bon à savoir

## La phenprocoumone (Marcoumar®) reste disponible en Belgique

Dans notre Bon à savoir du 1<sup>er</sup> décembre au sujet des problèmes de disponibilité de Marevan® (warfarine), nous rapportions que le producteur de Marcoumar® (phenprocoumone) avait annoncé son intention de retirer cette spécialité du marché en juin 2021. Depuis lors, les problèmes de disponibilité de Marevan® (warfarine) ont été résolus (voir Folia de janvier 2021). Nous venons en outre d'apprendre que le producteur de Marcoumar® revient sur son intention de retirer la spécialité du marché. Il se peut que l'inquiétude parmi les médecins, pharmaciens et patients au sujet de l'indisponibilité imminente de plusieurs antagonistes de la vitamine K ait contribué à cette décision.

Une disponibilité ininterrompue des différents antagonistes de la vitamine K est cruciale pour la qualité du traitement anticoagulant, surtout pour les patients non éligibles à un traitement par anticoagulants oraux directs. Il n'est en effet pas évident de passer d'un anticoagulant oral à un autre (ou d'un antagoniste de la vitamine K à un autre), et il faut l'éviter autant que possible. Espérons que les différents antagonistes de la vitamine K resteront dorénavant disponibles sans interruption et à long terme. Le CBIP appelle toutes les parties concernées (producteurs de médicaments et autorités) à tout mettre en œuvre pour garantir cette disponibilité.

Bon à savoir

## Guide BAPCOC pour la pratique ambulatoire : mise à jour 2021 dans notre Répertoire en ligne et désormais également disponible en format PDF

Le “**Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire**” de la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (**BAPCOC**) vient d’être mis à jour: **édition 2021**. Cette édition mise à jour est intégralement disponible:

- dans la version **en ligne** du Répertoire commenté des Médicaments, dans le chapitre **11.5. BAPCOC – Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire - 2021**.
- en **format PDF imprimable**: cliquez [ici](#)

Les renvois au “Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire” dans les rubriques “**Positionnement**” des chapitres Infections, Gynéco-obstétrique, Dermatologie et Oto-Rhino-Laryngologie seront mis à jour dès le 20 février 2021.

Le Guide BAPCOC fait le point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant l’utilité et l’efficacité des médicaments anti-infectieux dans le traitement des infections courantes en pratique ambulatoire. Ces informations sont adaptées au contexte belge, ce qui est particulièrement important pour l’utilisation des antibiotiques.



## Informations récentes février 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveautés en première ligne

- fer (III) maltol
- vaccins contre la COVID-19

### Nouveautés en médecine spécialisée

- burosumab
- remdésivir

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- cétalkonium + salicylate
- desmopressine gouttes nasales

### Autres modifications

- Direct Healthcare Professional Communications (DHPC)
- Programmes médicaux d'urgence (MNP) et d'usage compassionnel (CUP)

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

Les infos récentes de ce mois de février prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 2 février 2021. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de mars.

### Nouveautés en première ligne

#### fer (III) maltol (Feraccru®)

Une spécialité à base de **maltol ferrique par voie orale (Feraccru®)**, chapitre 14.1.1.1) est commercialisée avec pour indication le traitement de la carence en fer chez l'adulte. Son profil d'innocuité est similaire à celui des autres formes orales.

**Commentaire du CBIP** Chez les patients présentant une anémie ferriprive sans maladie inflammatoire digestive, il n'y a à l'heure actuelle pas de plus-value démontrée pour cette molécule. Le maltol ferrique pourrait être une alternative au fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire du tube digestif qui n'auraient pas supporté un traitement antérieur par une autre forme orale de fer.

Le maltol ferrique est formé d'un complexe stable de fer (III) et de maltol. Il pénètre la muqueuse intestinale sous cette forme, ce qui diminue la présence de fer élément dans la lumière digestive. Cette particularité pourrait avoir pour conséquences une meilleure biodisponibilité et tolérance, et pourrait permettre de donner des doses de fer plus faibles.<sup>1</sup>

#### Efficacité

- Il n'existe actuellement aucune étude comparative directe permettant de juger si le maltol ferrique présente une meilleure disponibilité et efficacité que les autres formes orales de fer.
- Le maltol ferrique a été évalué uniquement chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire du tube digestif. L'EMA a accepté que les résultats dans cette population pouvaient être extrapolés à la population générale, ceci n'étant pas basé sur des études.<sup>2</sup>
- Les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) entraînent fréquemment une anémie ferriprive qu'il est conseillé de dépister et traiter, même en l'absence de symptômes. Cependant, la correction par voie orale peut être difficile en raison d'une moins bonne absorption intestinale du fer, des effets indésirables gastro-intestinaux et du risque de poussée inflammatoire. Pour ces raisons, on peut avoir recours à l'administration de fer par voie intraveineuse.<sup>3</sup>
- Chez des patients une maladie inflammatoire du tube digestif, des données limitées montrent une efficacité du maltol ferrique sur le taux d'hémoglobine par rapport au placebo, et une non-infériorité

par rapport au fer par voie intraveineuse. Par rapport à la voie intraveineuse, il ne semble pas inférieur sur des critères de qualité de vie.<sup>4-6</sup>

### Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et interactions sont similaires à ceux des autres préparations à base de fer [voir chapitre 14.1.1.].
- Il n'existe pas de données comparatives directes avec d'autres formes orales de fer. Des études réalisées chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire intestinale semblent montrer une bonne tolérance du maltol ferrique.
- Grossesse et allaitement: il n'existe pas de données concernant l'administration de maltol ferrique pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Précautions particulières: le maltol ferrique ne doit pas être donné en cas de maladie inflammatoire intestinale avec Hb <9,5 g/dl (absence d'études).<sup>8</sup>

**Posologie:** 1 gélule 2 fois p.j. à jeun.

**Coût:** 25€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> février 2021.

### vaccins contre la COVID-19 (COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup>▼et COVID-19 Vaccine Astra Zeneca<sup>®</sup>▼)

En plus de Comirnaty<sup>®</sup> (voir Informations récentes janvier 2021), deux autres vaccins contre la COVID-19 ont reçu une "autorisation de mise sur le marché conditionnelle", et sont maintenant disponibles: **COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup>▼** et **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca<sup>®</sup>▼** (chapitre 12.1.1.15). A ce stade, les vaccins contre la COVID-19 ne sont pas disponibles en officine mais distribués via un circuit parallèle.

Le tableau ci-dessous fournit quelques détails sur ces deux vaccins. Plus d'informations en provenance des résultats intermédiaires publiés à partir des études de phases II/III (populations incluses, efficacité, innocuité) peuvent être trouvées dans les Folia de janvier 2021 (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca<sup>®</sup>) et les Folia de février 2021 (COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup>).

Il reste plusieurs points d'interrogations concernant les différents vaccins contre la COVID-19 (entre autres sur la durée de la protection, la protection contre la COVID-19 sévère, la prévention des maladies asymptomatiques, voir les articles des Folia).

Pour **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca<sup>®</sup>**, étant donné le nombre très limité de personnes de plus de 55 ans incluses dans l'étude, il est difficile de se prononcer actuellement sur l'efficacité du vaccin pour cette tranche d'âge. Dans plusieurs pays il a été décidé de ne pas administrer le COVID-19 Vaccine Astra Zeneca<sup>®</sup> aux personnes âgées pour le moment. En Belgique, il a été spécifiquement décidé de ne pas administrer le vaccin COVID-19 Astra Zeneca<sup>®</sup> aux personnes de plus de 55 ans (situation au 08/02/21). Le CBIP soutient pleinement cette décision.

	COVID-19 Vaccine Moderna <sup>®</sup> ▼ <sup>9</sup>	COVID-19 Vaccine Astra Zeneca <sup>®</sup> ▼ <sup>10</sup>
Indication (synthèse du RCP)	Prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, à partir de l'âge de 18 ans.	
Type de vaccin	Vaccin à ARNm-1273 codant pour la protéine Spike du virus.	Vaccin à vecteur viral (adénovirus de chimpanzé non répliatif) contenant une séquence génétique codant pour la protéine Spike du virus.
Efficacité (min.14 jours après la 2 <sup>e</sup> dose). Il existe des différences de populations incluses dans ces deux études.	94,1% [IC à 95% de 89,3 à 96,8], selon l'étude publiée (NEJM). <sup>11</sup>	62,1% [IC à 95% de 41,0 à 75,7], selon l'étude publiée (The Lancet) <sup>12</sup> , pour les personnes ayant reçu les deux doses standards recommandées.

Innocuité	<p>- <b>Effets indésirables:</b> très fréquents (30-80%) et de courte durée : réactions locales (principalement douleur au site d'injection) et réactions systémiques (principalement fatigue, maux de tête, myalgie et frissons/fièvre).</p> <p>- <b>Événements indésirables graves:</b> selon les résultats des études l'incidence est similaire entre les groupes ayant reçu le placebo ou le vaccin.</p> <p>- Au cours de l'étude, aucun cas de réaction anaphylactique grave n'a été rapporté avec le <b>COVID-19 Vaccine Moderna®</b>. Suite à une première analyse des notifications de réactions anaphylactiques, les "Centers for Disease Control and Prevention(CDC)" américains ont estimé l'incidence des réactions anaphylactiques après la 1ère dose à 2,5 cas par million de doses. Il ne s'est produit aucun cas mortel.<sup>13</sup></p> <p>- En ce qui concerne <b>les allergies qui entraînent la contre-indication</b> des vaccins ARNm COVID-19 (comme le COVID-19 Vaccine Moderna®) ou qui nécessitent des précautions particulières, voir "Bon à savoir du 01/02/21".</p> <p>- <b>Grossesse et allaitement:</b> les données cliniques sont actuellement insuffisantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID-19. Cependant, rien n'indique un effet nocif sur la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson. A propos des vaccins à ARNm pendant la grossesse et l'allaitement, voir "Bon à savoir du 01/02/21". Il n'y a aucune raison de croire que les opinions diffèrent pour le vaccin Astra Zeneca.</p>	
Schéma de vaccination	2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie intramusculaire.	2 doses à 4 à 12 semaines d'intervalle, par voie intramusculaire.
Conservation	entre -25 et -15°C et 30 jours entre 2 et 8°C	6 mois entre 2 et 8°C

Tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 sont disponibles sur notre site Web via Actualités COVID-19.

Des informations plus générales concernant les vaccins contre la COVID-19 sont également disponibles via le site de l'AFMPS: questions et réponses sur les vaccins contre la COVID-19.

Les effets indésirables peuvent être signalés à l'AFMPS via ce lien.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### burosumab (Crysvita® )

Le **burosumab (Crysvita®**, chapitre 20.3.) est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants et les adolescents (synthèse du RCP). Le burosumab a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il est réservé à l'usage hospitalier.

#### Efficacité


Le burosumab réduit les lésions osseuses, mais son effet sur les déformations osseuses et le retard de croissance n'est pas clair.<sup>14,15</sup>

#### Innocuité

- Contre-indications: insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) sont: fièvre, céphalées, toux, troubles gastro-intestinaux, abcès dentaire, diminution du taux de vitamine D, rash, caries dentaires, arthralgies et myalgies.
- Interactions: L'administration concomitante du burosumab avec le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs (p.ex. calcitriol) est déconseillée en raison du risque d'hyperphosphatémie et d'hypercalcémie. Ces médicaments doivent être arrêtés minimum une semaine avant le début du traitement par le burosumab.<sup>14-16</sup>

**Coût:** de 3 591 € à 10 773 € par dose, en fonction de la concentration.

### remdésivir (Veklury® )

Le **remdesivir (Veklury®** , **chapitre 11.4.7.**) est un antiviral autorisé ("autorisation de mise sur le marché conditionnelle") pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans hospitalisés présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie ou autre ventilation **non-invasive** au début du traitement (synthèse du RCP). Il n'est disponible qu'à certaines conditions via le stock stratégique accessible aux pharmaciens hospitaliers.

**Commentaire du CBIP :** De nombreux doutes persistent quant à la plus-value du remdesivir sur des critères cliniques pertinents [voir aussi Folia janvier 2021].

- L'étude NIAID-ACTT-1 a montré un bénéfice potentiel sur le délai de rétablissement dans certains groupes de patients.
- L'étude Solidarity, coordonnée par l'OMS, n'a pas montré d'effet sur la mortalité, la nécessité de ventilation mécanique ou le délai de sortie de l'hôpital [voir Folia de janvier 2021]. L'OMS déconseille son utilisation.
- Sciensano lui accorde une place restreinte en cas de forme grave, en association avec la dexaméthasone, après évaluation de la balance bénéfice/risque.

### Effacité

- Les résultats et recommandations concernant le remdesivir sont contradictoires.

### Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): élévation des transaminases, céphalées, nausées, éruption cutanée.
- Grossesse et allaitement: le profil de sécurité du remdesivir pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas connu.
- Interactions
  - L'efficacité du remdesivir pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.
  - Le remdesivir est un substrat des CYP3A4, CYP2C8 et CYP2D6, et de la P-gp (voir [Tableau Ic. dans Intro.6.3.](#) et [Tableau Id. dans Intro.6.3.](#)).
- Précautions particulières
  - Les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant et pendant la durée du traitement. Le remdesivir ne doit pas être administré si le taux d'ALAT est  $\geq 5$  fois la limite supérieure de la normale.
  - Le remdesivir ne doit pas être instauré en cas d'insuffisance rénale sévère<sup>19</sup>

**Posologie:** 200 mg le 1er jour, puis 100 mg p.j. pendant 5 à 10 jours, par voie intraveineuse.

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

#### cétalkonium + salicylate (Teejel®)

L'association de **cétalkonium + salicylate (Teejel®**, chapitre 17.4.2) n'est plus disponible depuis avril 2020. Elle était utilisée pour le traitement symptomatique de diverses douleurs buccales.

#### desmopressine gouttes nasales (Minirin® gtttes sol.nas.)

La **desmopressine pour administration nasale** sous forme de gouttes (**Minirin® gtttes sol.nas.**, chapitre 5.5.2) n'est plus disponible à partir de février 2021. Elle était utilisée pour le diagnostic et le traitement du diabète insipide d'origine centrale. La desmopressine sous forme de spray nasal est de plus indisponible jusqu'en juillet 2021, mais elle peut être importée de l'étranger [voir Pharmastatut]. Les formes orales et injectables restent disponibles.

## Autres modifications

### Direct Healthcare Professional Communications


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

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

- Gliolan® (acide 5-aminolévulinique, 5-ALA): Mesures à prendre en cas d'intervention chirurgicale retardée et informations sur la fluorescence observée en présence de gliomes de bas grade ou de grade moyen.
- Esmya® (acétate d'ulipristal) 5 mg : Restriction d'indication pour le traitement des fibromes utérins en raison de problèmes d'atteinte hépatique sévère. L'Esmya® est pour l'instant retiré du marché [voir Folia mai 2020].

### Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le perampanel (Fycompa®  chapitre 10.7.1.5.), le nintedanib (Ofev®, chapitre 4.3.3.) et le belantamab mafodotin (Blenrep®, non encore commercialisé) 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 pemigatinib (Pemazyre®), 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 : Fycompa®, Ofev®, Blenrep®, Pemazyre®.

### Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 8/2/21
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 8/2/21
- Martindale, consulté la dernière fois le 8/2/21

### Sources spécifiques

- 1 Iron in Inflammatory Bowel Disease, *Nutrients* 2020, 12(11), 3478; <https://doi.org/10.3390/nu12113478>
- 2 Feraccru®-european public assessment report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/feraccru-h-c-2733-ii-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/feraccru-h-c-2733-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 3 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Accessed 08 February 2021.
- 4 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Accessed 08 February 2021.
- 5 Schmidt C., Ahmad T., Tulassay Z., Baumgart D.C., Bokemeyer B., Howaldt S., Stallmach A., Büning C. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 259-270. <https://doi.org/10.1111/apt.13665>
- 6 Impact of oral ferric maltol and IV iron on health-related quality of life in patients with iron deficiency anaemia and inflammatory bowel disease, and relationship with haemoglobin and serum iron. S Howaldt, I Jacob, M Sampson, F Akriche. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue Supplement\_1, January 2020, Pages S478–S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.695>

- 7** Oppong P, Lovato S, Akbar A. PTU-124 Real world tolerability & efficacy of oral ferric maltol (feraccru) in IBD associated anaemia. *Gut* 2018;67:A252-A253.
- 8** Feraccru®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9** COVID-19 Vaccine Moderna®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10** COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 11** Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al., for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, online le 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
- 12** Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of theOxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, online 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- 13** CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> (dernière consultation le 11/02/21)
- 14** Burosumab (Crysvita®) et hypophosphatémie liée à l'X, *La Revue Prescrire*, avril 2019 ; 39(426) : 254-5.
- 15** EMA EPAR-Assessment Report Crysvita®: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 16** Crysvita®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 17** <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
- 18** PRESS RELEASE – INSERM PRESS ROOM. Discovery stops testing Remdesivir against Covid-19 for lack of evidence of its efficacy. <https://presse.inserm.fr/en/discovery-stops-testing-remdesivir-against-covid-19-for-lack-of-evidence-of-its-efficacy/42034/>
- 19** EMA-EPAR-Assessment Report Veklury®- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Arrêt tabagique : risque de surdosage de certains médicaments

Il est bien connu que la consommation de tabac accélère le métabolisme de certains médicaments par induction de certains isoenzymes du CYP 450, notamment le CYP1A2. Cette induction enzymatique est produite par la fumée de cigarette (probablement par les hydrocarbures aromatiques polycycliques<sup>1</sup>), et non par la nicotine. L'induction enzymatique apparaît 2 à 3 semaines après avoir commencé à fumer et disparaît progressivement après avoir arrêté. **L'arrêt du tabagisme** peut dès lors entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par le CYP1A2, par **arrêt de cet effet inducteur du tabac**. En particulier dans le cas des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, l'arrêt du tabagisme peut entraîner des effets indésirables dus à un surdosage.

Un article récent de *La Revue Prescrire*<sup>2</sup> fait le point sur **les médicaments qui nécessitent une attention particulière en cas d'arrêt tabagique**. Les médicaments suivants métabolisés par le CYP1A2, sont mentionnés: clozapine, erlotinib, flécaïnide, théophylline, warfarine (tous les 5 ont une marge thérapeutique-toxique étroite), caféine et olanzapine. Avec la clozapine et la warfarine, des effets indésirables consécutifs à un surdosage ont été observés chez des patients qui avaient récemment arrêté de fumer.

- La **clozapine** a été associée à des cas de parkinsonisme, de convulsions et d'allongement de l'intervalle QT.
- La **warfarine** a été associée à une augmentation de l'INR (de 2 à 3 vers 3,4 à 5,5), aucune hémorragie n'ayant été rapportée, et l'INR se normalisant après diminution de la dose.

L'article de *La Revue Prescrire* attire aussi l'attention sur les problèmes qui peuvent apparaître en cas d'arrêt tabagique chez les patients traités à l'halopéridol, la fluvoxamine, l'irinotécan et le riociguat. Ces médicaments ne sont pas métabolisés par le CYP1A2, et le mécanisme d'interaction avec la fumée de cigarette n'est que peu ou pas connu.<sup>3</sup>

**En pratique, il est conseillé de suivre de près, pendant environ un mois, les personnes qui arrêtent de fumer. Ceci est particulièrement recommandé en cas de prise de médicaments métabolisés par le CYP1A2, surtout lorsqu'ils présentent une marge thérapeutique-toxique étroite ou des effets indésirables dose-dépendants potentiellement graves** [voir les substrats qui sont mis en gras dans le Tableau Ic dans Intro 6.3.]. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour éviter la survenue d'effets indésirables dus à un surdosage. Les substituts nicotiques et la cigarette électronique<sup>1</sup> ne présentent pas d'effet inducteur enzymatique et ne provoquent donc pas ces interactions potentielles.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Burger DM. Inloed van roken op farmacokinetiek van medicijnen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;161:D939

<sup>2</sup> Arrêt du tabac : surdose de certains médicaments. *La Revue Prescrire* 2020;40:830-832

<sup>3</sup> Stockley's Drug Interactions, online via MedicinesComplete® (consulté le 08/01/21)

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.