REPERTOIRE COMMENTÉ DES MEDICAMENTS 2026

CBIP

CENTRE BELGE D'INFORMATION
PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Abréviations

alc. = *alcoolique*
amp. = *ampoule*
anti-Xa = *anti-facteur Xa*
auric. = *auriculaire*
bucc. = *buccal*
buv. = *buvable*
caps. = *capsule*
cart. = *cartouche*
CFU = *unité formant colonies*
compr. = *comprimé*
cons. = *conservateur*
cut. = *cutané*
dent. = *dentaire*
disp. = *dispersible*
dos. = *dose*
efferv. = *effervescent*
émuls. = *émulsion*
endocerv. = *endocervical*
endotrach. = *endotrachéobronchique*
enr. = *enrobé*
épilés. = *épilésionnel*
éq. = *équivalent*
flac. = *flacon*
FTM = Formulaire Thérapeutique Magistral
gastr. = *gastrique*
gastro-ent. = *gastro-entéral*
gastro-résist. = *gastro-résistant*
gél. = *gélule*
gingiv. = *gingival*
glob. = *globule*
gran. = *granulés*
gtts = *gouttes*
i.artér. = *intra-artériel*
i.artic. = *intra-articulaire*
i.burs. = *intrabursal*
i.camér. = *intra-camérulaire*
i.card. = *intracardiaque*
i.cavern. = *intracaverneux*
i.cistern. = *intracisternal*
i.derm. = *intradermique*
i.lés. = *intralésionnel*
i.m. = *intramusculaire*
implant. = *implantation*
impr. = *imprégné*
infiltr. = *infiltration*
inhal. = *inhalation*
inj. = *injectable*
instill. = *instillation*
i.ocul. = *intra-oculaire*
i.oss. = *intra-osseux*
i.périt. = *intrapéritonéal*
i.pleur. = *intrapleural*
IR = *indice de réactivité*
irrig. = *irrigation*
i.théc. = *intrathécal*
i.tumor. = *intratumoral*
i.utér. = *intra-utérin*
i.v. = *intraveineux*
i.ventr. = *intraventriculaire*
i.vésic. = *intravésical*
i.vitr. = *intravitréen*
laryngophar. = *laryngopharyngé*
lib. = *libération ou libéré*
liq. = *liquide*
m = *mois*
max. = *maximum*
médic. = *médicamenteux*
mEq = *milliéquivalent*
modif. = *modifié*
(M)U(I) = *(million) unité (internationale)*
nas. = *nasal*
nébul. = *nébuliseur*
opht. = *ophtalmique*
or. = *oral*
orodisp. = *orodispersible*
oromuq. = *oromuqueux*
orophar. = *oropharyngé*
p.artic. = *périarticulaire*
past. = *pastille*
pdr = *poudre*
p.dural. = *péridural*
pellic. = *pelliculé*
perf. = *perfusion*
p.j. = *par jour*
p.neur. = *périneural*
p.odont. = *périodontal*
Posol. = *posologie*
ppm = *partie par million*
prép. = *préparation*
press. = *pressurisé*
prol. = *prolongé*
RCP = *Résumé des Caractéristiques du Produit*
récip. = *récipient*
rect. = *rectal*
resp. = *respiration*
s.c. = *sous-cutané*
s.conj. = *sous-conjonctival*
séc. = *sécable*
sem. = *semaine*
ser. = *seringue*
s.muq. = *sous-muqueux*
sol. = *solution ou soluble*
solv. = *solvant*
SQ-T = *unité de qualité standardisée*
subling. = *sublingual*
supp. = *suppositoire*
susp. = *suspension*
transderm. = *transdermique*
TU = *unité de tuberculine*
U.H. = *usage hospitalier*
UIK = *unité inactivatrice de la kallidinogénase*
urétr. = *urétral*
vag. = *vaginal*

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS 2026
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
(Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie)

asbl, agréée par Arrêté Royal

Site Web: *www.cbip.be* ou *www.bcfi.be*

Adresse

CBIP
c/o AFMPS
Avenue Galilée 5/03
1210 Bruxelles

Qui contacter ?

Pour vos questions sur nos publications
redaction@cbip.be

Pour vos questions au sujet des médicaments
specialites@cbip.be

Pour modifier vos données personnelles
administration@cbip.be

Pour contacter notre équipe IT
informatique@cbip.be

Comité de rédaction

Rédacteurs en chef:
Prof. Dr T. Christiaens, Dr E. Van Leeuwen, Prof. Dr Gilles Faron

Rédacteurs:
A. Baitar, B. Bosier, C. Bertrand, L. Cuitte, C. Defrance, S. Desmaele, E. Dhaenens, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, L. Heremans, N. Mortier, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Editeur responsable: Thierry Christiaens, Nekkersberglaan 31, 9000 Gent

© Les informations publiées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 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.

Introduction 2
1. Systeme cardio-vasculaire 76
2. Sang et coagulation 184
3. Systeme gastro-intestinal 223
4. Systeme respiratoire 267
5. Systeme hormonal 300
6. Gyneco-obstetrique 354
7. Systeme urogenital 396
8. Douleur et fievre 414
9. Pathologies osteo-articulaires 438
10. Systeme nerveux 470
11. Infections 603
12. Immunite 749
13. Medicaments antitumoraux 886
14. Mineraux et vitamines 929
15. Dermatologie 954
16. Ophtalmologie 998
17. Oto-Rhino-Laryngologie 1015
18. Anesthesie 1032
19. Agents de diagnostic 1042
20. Medicaments divers 1047

Introduction

Intro 1. Élaboration et objectif du Répertoire

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé "Répertoire") est publié par le **"Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique" (CBIP).** Le CBIP est une asbl qui est agréée et subsidiée par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). (voir *cbip.be* > A propos de nous).

Processus de révision

- *Révision complète*: depuis l'édition 2026, l'introduction du Répertoire et les textes de chaque chapitre sont entièrement révisés tous les deux ans, et non plus chaque année. Les textes mis à jour sont publiés sur le site entre décembre et septembre. Les chapitres suivants ont été révisés pour l'édition 2026 : Introduction, Système cardio-vasculaire, Sang et coagulation, Système gastro-intestinal, Système respiratoire, Système hormonal, Système urogénital, Pathologies ostéo-articulaires, Infections, Immunité, Médicaments antitumoraux, Minéraux et vitamines, Dermatologie, Ophtalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Anesthésie et Agents de diagnostic. (NB : La dernière révision complète de cette introduction a été publiée en mai 2026).
- *Mise à jour continue*: les rubriques "Positionnement" et autres sont régulièrement ajustées tout au long de l'année. Les spécialités sur le site sont mises à jour au moins trois fois par mois (*voir Intro.2.11.2.*).

Version PDF

Le Répertoire peut être téléchargé en **version PDF**. Via la *page d'accueil du Répertoire*, vous pouvez télécharger :

- le **PDF de la version actuelle** du Répertoire, disponible avec ou sans spécialités, dans son intégralité ou par chapitre : allez sur la page d'accueil du Répertoire et cliquez sur *Le Répertoire en PDF (dernière version)*.
- les **archives PDF** des éditions à partir de 2005: allez sur la page d'accueil du Répertoire et cliquez sur *Archives (en PDF)*.

La nouvelle *application mobile du Répertoire* peut être téléchargée dans le Google Play Store (Android) et l'Apple Store (iOS) en tapant "CBIP" comme terme de recherche.

Objectif du Répertoire

L'objectif du Répertoire est de fournir aux professionnels de la santé des informations indépendantes sur les médicaments, utiles pour la pratique. Le Répertoire vise à promouvoir l'**usage rationnel des médicaments**. Un usage rationnel implique que seuls les médicaments ayant fait l'objet d'études validées soient utilisés, et ce de façon appropriée (en fonction de leurs indications, contre-indications, posologie, interactions ...) et en tenant compte de leur coût (pour le patient et pour la société). Il faut mentionner à ce propos la notion de "pharmacothérapie basée sur des preuves": il est important de savoir quelles sont les preuves concernant le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

L'Organisation mondiale de la Santé recommande, dans son guide "*Bien prescrire les médicaments*" de tenir compte des critères suivants lors de la prescription d'un médicament : **son efficacité, son innocuité, son adéquation pour le patient individuel** (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique) et son coût. Il convient de prendre en compte le **prix** qu'il coûte à l'individu et celui qu'il coûte à la société. Pour cette raison, nous mentionnons dans le Répertoire les prix des différents conditionnements et leurs éventuelles conditions de remboursement. Des tableaux comparatifs des prix sont également disponibles, qu'on peut afficher en cliquant sur "par groupe" ou sur le symbole euro au niveau du conditionnement (*voir Intro.2.11.4.*).

Le Répertoire, ainsi que les Folia, sont accrédités par le Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tant que "sources d'informations EBP (*evidence based practice*) sans recommandations" (voir *Cebam.be* > *Validation*).

Le CBIP a pour objectif de fournir des informations fondées sur des preuves concernant l'efficacité et la sécurité des médicaments, mais ne développe pas de guides de pratique clinique.

Site web www.cbip.be
Dans le menu, le lien **Publications** permet d'accéder au Répertoire mais aussi à d'autres **publications du CBIP** :

- les **Folia**, les **Folia Dentistes** et les **Folia Nursing**,
- les **Mises à jour Médicaments**: *voir aussi Intro.2.11.2.*,
- le **Formulaire de soins aux personnes âgées**: *voir aussi Intro.2.7.*
- la **boîte à outils** regroupe quelques outils utiles pour la pratique, conçus à partir de nos articles Folia et modules e-learning.

Sous le menu Publications, vous trouverez également le "**Guide BAPCOC**": il s'agit du **Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire**, en format PDF. Ce guide n'est pas édité par le CBIP mais par la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC).
Dans le menu, le lien **Formations** permet d'accéder à

- l'**Auditorium**, notre plateforme d'apprentissage en ligne,
- aux **événements du CBIP** (notamment liens vers les diapositives et les présentations de nos symposiums),
- la **boîte à outils**, qui regroupe quelques outils utiles pour la pratique, conçus à partir de nos articles Folia et modules e-learning.
- la **question de la semaine**: une courte question à choix multiples qui vous permet de tester vos connaissances, obtenir un feedback immédiat et voir ce que vos collègues ont répondu. La "question de la semaine" apparaît également dans notre newsletter, le Weekly Folia.

Sur la page d'accueil, sous le titre **Actualités**, s'affichent tous nos communiqués et tous nos articles.
Le **Weekly Folia**, notre newsletter hebdomadaire, propose chaque vendredi un récapitulatif des nouveaux articles publiés sur notre site web et vous tient informé·e des nouveaux e-learning et des actualités de nos partenaires (Minerva, AFMPS, …). **Pour vous abonner au Weekly Folia,** *cliquer ici***.** Tous les articles Folia sont aussi consultables en ligne, regroupés par mois, sur la *page principale des Folia*.
Sur le site web de la **section vétérinaire du CBIP** (*www.vetcompendium.be*, destiné aux médecins vétérinaires et aux pharmaciens) se trouvent les informations pharmacothérapeutiques concernant les médicaments à usage vétérinaire commercialisés en Belgique.

Auteurs

Le comité de rédaction est responsable du contenu du Répertoire Commenté des Médicaments et jouit d'une indépendance éditoriale.

Le Comité de rédaction est composé comme suit:

- Rédacteurs en chef: Prof. Dr T. Christiaens et Dr. E. Van Leeuwen
- Rédacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, S. Desmaele, C. Devillers, E. Dhaenens, G. Goesaert, H. Habraken, L. Heremans, N. Mortier, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Le Comité de rédaction est assisté par les équipes Monitoring littérature (A. Baitar, N. Mortier), Spécialités (L. Hamtiaux, I. Latour), Administration (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatique (O. Couneson, S. Dumon, G. Jimenez Becerril, C. Romain, J. Simon), Communication (F. Coppens), Traduction (V. Mortelmans, J. De Bie) et Direction (S. Brillon).

Remerciements aux experts

Lors de la révision, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts des domaines concernés. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires pour l'édition 2026 du Répertoire: K. Allegaert, JF Baurain, H. Beele, M. Berlière, E.Bottiau, P. Calle, M. Ceulemans, V. Col, A. Daloze, C. Daumerie, T. De Backer, F. De Bièvre, F. De Keyser, E. De Leenheer, A. De Sutter, P-H Deprez, V. Jong, G. Laekeman, J. Longueville, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, H. Reychler, T. Roisin, S. Smet, H. Theeten, J. Van Acker, G. Villeirs, J. Warlin. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

Le groupe de travail du Formulaire de soins aux personnes âgées (voir *Intro 2.7.*) est constitué des personnes suivantes: A. Dahmane, B. D'Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, D. N'Chweki, A. Parada, D. Paulus, F-X. Sibille, S. Valentin,

J. Van Elsen, E. Vernieuwe. Nous les remercions pour leur participation à la mise à jour des sélections du Formulaire de soins aux personnes âgées.

Conflits d'intérêts (conflicts of interest, COI)

Les membres du comité de rédaction ont signé une déclaration d'intérêts qu'ils sont tenus de confirmer annuellement. Les rédacteurs ne peuvent avoir aucun intérêt dans le secteur pharmaceutique.

Les experts des domaines concernés: dans un souci de transparence générale et pour son évaluation rédactionnelle, le CBIP demande aux experts de déclarer tout intérêt susceptible de donner lieu à un conflit d'intérêts. À cette fin, les experts consultés signent une déclaration d'intérêts.

Intro 2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire

Afin de faciliter un choix rationnel, les **spécialités pharmaceutiques disponibles en Belgique** sont regroupées dans le Répertoire en **vingt chapitres** sur base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Un chapitre comprend généralement plusieurs classes de médicaments.

Intro 2.1. Fondement scientifique du Répertoire

Voici ci-dessous quelques explications sur: les différentes rubriques du Répertoire, le contenu, la méthodologie suivie, et les spécialités.

Le CBIP suit systématiquement plusieurs sources de référence : un certain nombre de revues (notamment le *BMJ*, le *JAMA*, *The Lancet*, le *NEJM*), la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, certains journal clubs (tels que le *NEJM J Watch* et l'*ACP Journal Club*), les revues de l'ISDB et d'autres sources d'informations indépendantes sur les médicaments (p.ex. l'*Australian Prescriber*, le *Drug and Therapeutic Bulletin*, La Revue Prescrire, le *Geneesmiddelenbulletin*, *The Medical Letter*), les guides de pratique clinique accrédités par le CEBAM (les guidelines du WOREL, du KCE, du NHG, du NICE et du SIGN). Les communiqués des autorités sanitaires (en particulier l'AFMPS et l'EMA, respectivement les agences belge et européenne des médicaments) et les implications pratiques de leurs décisions sont également examinés. Pour la liste complète des sources et pour en savoir plus sur notre méthode de travail, nous renvoyons à la *Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP*.

Dans le cadre de l'accréditation par le CEBAM, nos informations doivent être clairement documentées par des références. C'est pourquoi les rubriques "Positionnement" ont systématiquement été complétées avec des références issues de publications scientifiques et de sources EBP (notamment les guidelines, accrédités par le CEBAM, du WOREL, du NICE et du NHG, ainsi qu'une source d'aide à la décision: le *BMJ Best Practice*). Dans les rubriques « Effets indésirables » et « Précautions particulières », des références justificatives sont également ajoutées aux mentions qui ne figurent pas (encore) dans le RCP ni dans nos sources de référence (*voir Intro.2.5.* et *Intro.2.9.*).

Intro 2.2. Rubrique "Positionnement"

L'objectif de cette rubrique est de situer les médicaments du point de vue scientifiquement fondé du CBIP et de faciliter un choix rationnel. Pour chaque classe de médicaments, cette rubrique mentionne les avantages et les inconvénients des différents médicaments.

Le Répertoire a été accrédité par le CEBAM en tant que "source d'informations EBP (evidence based practice) sans recommandations" (voir *Cebam.be* > *Validation*). Dans le cadre de cette accréditation, nous avons évalué ces dernières années les rubriques "Positionnement" du Répertoire, en les reformulant là où nécessaire, afin de refléter les données probantes actuellement disponibles sans formuler de recommandations.

Les informations dans la rubrique “Positionnement” sont documentées par des références à nos articles Folia et à d'autres sources du CBIP, à nos sources habituelles (voir Intro.2.1., notamment les guidelines du WOREL, du NICE et du NHG) et à la source d'aide à la décision: le *BMJ Best Practice*. Le cas échéant, nous renvoyons également à certaines autorités sanitaires belges et internationales (notamment le Conseil Supérieur de la Santé en ce qui concerne les vaccins, Wanda.be en ce qui concerne les médicaments en contexte de voyages, et l'EMA) ou vers des articles récents spécifiques issues de revues révisées par des pairs.

Dans la mesure du possible, le CBIP se base sur des études randomisées et contrôlées, correctement exécutées, en étant attentif à la sélection de la population étudiée et au choix de critères d'évaluation cliniquement pertinents (mortalité, morbidité, qualité de vie). En l'absence de telles études, il faut garder à l'esprit que les preuves à l'appui seront de moins bonne qualité; ceci est détaillé dans la rubrique “Positionnement”.

La rubrique “Positionnement” discute parfois d'usages thérapeutiques qui ne figurent pas (encore) comme indications dans le RCP (usage hors notice ou *off-label*); lorsqu'une indication ne figurant pas dans le RCP est discutée, cela est mentionné explicitement. Dans la mesure du possible, le fondement de cet usage off-label est indiqué. Concernant la prescription *off-label* de médicaments, *voir Folia de décembre 2021*.

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque défavorable : leurs bénéfices ne sont pas prouvés ou ne contrebalancent pas leurs effets indésirables. Cela est signalé dans la rubrique « Positionnement », arguments à l'appui. Parfois la mention suivante est également ajoutée au niveau de la posologie “*Posol* -- (rapport bénéfice/risque défavorable, voir rubrique “Positionnement”)”.

Le CBIP ne propose pas d'approche spécifique pour les médicaments à base de plantes [*voir Folia de juillet 2015*] ou homéopathiques [*voir Folia de novembre 2010*]: tout médicament, quelle que soit sa nature, doit être évalué en fonction des preuves de son efficacité et de son innocuité, de sa qualité, de sa facilité d'utilisation et de son coût.

Intro 2.3. Rubrique “Indications (synthèse du RCP)”

Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), d'où le titre de cette rubrique: “Indications (synthèse du RCP)”. L'objectif est de simplifier les informations fournies dans le chapitre “Indications thérapeutiques” du RCP.

Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence reprises dans leur RCP; le Répertoire n'en tient pas compte.

Dans la rubrique “Indications” du Répertoire ne figurent que des indications qui sont également mentionnées dans le RCP; le cas échéant, l'utilisation “*off-label*” est mentionnée dans la rubrique “Positionnement” (voir Intro.2.2. Rubrique “Positionnement”).

Intro 2.4. Rubrique “Contre-indications”

Méthodologie à partir de l'édition 2027 du Répertoire

Cette méthodologie a été appliquée à tous les chapitres jusqu'au Répertoire 2026. **À partir de l'édition 2027, le passage à une nouvelle méthodologie s'effectuera chapitre par chapitre, sur une période de deux ans (voir ci-dessous).**

La rubrique “Contre-indications” du Répertoire mentionne les contre-indications les plus importantes. Les principales sources utilisées sont le RCP, ainsi que le *British National Formulary* et le *Martindale*.

Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous appuyons sur les principales contre-indications dans le RCP.

Les "contre-indications" et les "précautions particulières" (*voir Intro.2.9.*) sont souvent difficiles à distinguer et pour un même type de produit, ces informations sont parfois classées différemment d'un RCP à l'autre.

Dans certains RCP, l'administration concomitante de certains médicaments est mentionnée comme une contre-indication en raison du risque d'interaction. Dans le Répertoire, nous choisissons en principe de ne pas mentionner ces interactions dans la rubrique contre-indications parce qu'elles ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les différents RCP. La méthodologie concernant les interactions est expliquée dans *Intro.2.8.*

Dans le RCP, l'allergie à la substance active ou à l'une des substances du médicament est mentionnée comme une contre-indication; ce n'est pas systématiquement le cas dans le Répertoire.

- **L'insuffisance rénale comme contre-indication**
  - Dans la rubrique "Contre-indications", l'insuffisance rénale (sévère) n'est mentionnée comme contre-indication que lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP.
  - Un symbole est mentionné au niveau des spécialités dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ou qui sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale, selon le RCP. En cas de divergence sur ce point entre les RCP de spécialités ayant le même principe actif, nous optons pour le symbole le plus prudent.
    - Le **symbole** signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *sévère* (définie par un DFGe de 15 à 30 ml/min/1,73m^2).
    - Le **symbole** signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication à partir d'une insuffisance rénale *modérée* (donc à partir d'un DFGe égal ou inférieur à 60 ml/min/1,73m^2), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité.
    - En cas d'insuffisance rénale terminale (*ESRD ou End Stage Renal Disease*, définie par un DFGe inférieur à 15 ml/min/1,73m^2), il y a toujours des précautions particulières à prendre en relation avec la réduction de la dose ou les contre-indications: comme cela fait partie de la pratique spécialisée, cela n'est pas mentionné dans le Répertoire.
    - Les symboles sont attribués en fonction des informations contenues dans le RCP. Il convient de noter que ces informations sont formulées différemment d'un RCP à l'autre, parfois de façon ambiguë. L'attribution des symboles mentionnés ci-dessus comporte donc parfois une part d'interprétation. Dans de nombreux cas, l'information du RCP ne correspond pas à ce que disent diverses sources à ce sujet; et d'une source à l'autre, les informations peuvent aussi diverger. **Note**: si le RCP ou certaines publications signalent un risque chez le patient insuffisant rénal, la rédaction peut décider d'attribuer un sigle rénal au médicament, même lorsque le RCP ne recommande aucune réduction de dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale.
- **L'insuffisance hépatique comme contre-indication**
  - Dans la rubrique "Contre-indications", l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme "insuffisance hépatique" ou "insuffisance hépatique sévère" est généralement utilisé, selon ce que mentionne le RCP. En général, le RCP ne précise pas s'il s'agit d'une cirrhose.
  - Concernant la cirrhose en tant que contre-indication, des informations sont disponibles dans le chapitre "*Levercirrose*" du *Commentaren Medicatiebewaking* (Pays-Bas, payant). Commentaren Medicatiebewaking s'appuie sur le site web *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, qui peut être consulté gratuitement. Ce site propose une évaluation par médicament et groupe de médicaments (NB: cette évaluation néerlandaise n'a été effectuée que pour une partie des médicaments). Lorsque

cette source considère qu'un médicament est « à éviter » en cas de cirrhose hépatique, ceci est signalé dans le Répertoire sous la rubrique "Contre-indications".
    - Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme "sûr" en cas cirrhose selon le site web néerlandais *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*. Dans ce cas, ceci est **explicitement** signalé dans notre rubrique "Contre-indications", indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.
- **Les "facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT" comme** *contre-indication*
    - Pour les médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT qui figurent dans le *tableau Ib*, nous mentionnons "facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT" parmi les contre-indications dans le Répertoire, même si ceci n'est pas toujours explicitement mentionné dans le RCP. Pour interpréter l'intervalle QT, il faut tenir compte de la fréquence cardiaque. Pour ce faire, on utilise l'intervalle QT corrigé (QTc), qui est la valeur corrigée à une fréquence cardiaque de 60 battements par minutes.
    - Pour plus d'informations sur la mise au point du tableau Ib et les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, *voir Intro.6.2.2*.
- **La grossesse comme contre-indication:** en cas de tératogénicité prouvée sur la base de données humaines, nous mentionnons la grossesse comme contre-indication dans le Répertoire, même si cela n'est pas toujours explicitement mentionné dans le RCP.

Méthodologie à partir de l'édition 2027 du Répertoire

Une nouvelle méthodologie relative aux contre-indications sera mise en œuvre progressivement à partir d'octobre 2026, sur une période de deux ans. Les chapitres appliquant cette nouvelle méthodologie sont identifiables par le sous-point « Synthèse du RCP » dans la rubrique « Contre-indications ».

Le CBIP mentionne des contre-indications absolues. Cela signifie que le médicament ne doit en principe pas être utilisé dans les circonstances ou chez les patients mentionnés dans la rubrique « Contre-indications ». Certaines situations cliniques peuvent toutefois justifier l'utilisation du médicament : cette décision relève alors de la responsabilité du médecin ou du pharmacien s'il s'agit de médicaments en vente libre (OTC).

Les "contre-indications" et les "précautions particulières" (*voir Intro.2.9.*) sont souvent difficiles à distinguer et pour un même type de produit, ces informations sont parfois classées différemment d'un RCP à l'autre.

Structure de la rubrique « Contre-indications » selon la nouvelle méthodologie :

Sous-point Contre-indications > Synthèse du RCP : ce sous-point répertorie toutes les contre-indications issues du RCP. L'objectif est de simplifier la formulation. Pour les différents médicaments d'une même classe, nous nous efforçons autant que possible de regrouper les contre-indications communes. Nous suivons la directive de l'*EMA* qui stipule que le simple manque de données ne constitue pas une contre-indication, sauf s'il existe une raison de sécurité clairement établie.

Sous-point Contre-indications > Autres contre-indications : lorsque, sur la base de sources justificatives, d'autres contre-indications que celles mentionnées dans le RCP sont applicables, celles-ci sont mentionnées dans ce sous-point. Il s'agit notamment de l'insuffisance hépatique, du risque de torsades de pointes, de la grossesse et de l'allaitement, de la vaccination avec des vaccins vivants et des contre-indications liées à un effet anticholinergique. Dans ces situations, les notices ne sont souvent pas univoques ; par exemple, la rubrique « Précautions particulières » indique « ne pas utiliser en cas de… », et il existe souvent des divergences entre les notices de produits analogues.

- **L'insuffisance hépatique comme contre-indication**
    - **RCP :** l'atteinte hépatique est mentionnée comme contre-indication dans le sous-point « Synthèse du RCP » si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme

"insuffisance hépatique" ou "insuffisance hépatique sévère" est généralement utilisé, selon ce que mentionne le RCP. En général, le RCP ne précise pas s'il s'agit d'une cirrhose.

- **Methodologie du CBIP pour la cirrhose comme contre-indication :**
  - Lorsqu'un médicament est considéré comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique selon le site web *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* (voir ci-dessus), mais que cela n'est pas explicitement mentionné comme contre-indication dans le RCP, la cirrhose hépatique est mentionnée dans le sous-point « Autres contre-indications ». Si l' « insuffisance hépatique (sévère) » est mentionnée dans la rubrique « Contre-indications » du RCP, la cirrhose en fait partie.
  - Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose selon le site web néerlandais *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*. Dans ce cas, ceci est explicitement signalé dans le sous-point « Synthèse du RCP ».

- **Risque de torsades de pointes comme contre-indication**
  - **RCP :** risque de torsades de pointes est mentionné comme contre-indication dans le sous-point « Synthèse du RCP » lorsque cela est explicitement indiqué dans la rubrique « Contre-indications » du RCP.
  - **Méthodologie du CBIP :**
    - Le CBIP considère un risque de torsades de pointes comme une contre-indication pour tous les médicaments mentionnés dans le tableau Ib (*voir Intro.6.2.2.*).
    - Lorsqu'un risque de torsades de pointes n'est pas mentionné comme contre-indication dans le RCP, mais qu'il l'est selon notre méthodologie, nous indiquons « Risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*) » dans le sous-point « Autres contre-indications ».
- **Grossesse et/ou allaitement comme contre-indication :**
  - **RCP :** la grossesse et/ou l'allaitement sont mentionnés comme contre-indication dans le sous-point « Synthèse du RCP » si cela figure explicitement dans la rubrique « Contre-indications » du RCP.
  - **Méthodologie du CBIP :**
    - Le CBIP considère la grossesse comme une contre-indication lorsqu'il existe, selon nos sources de référence (*voir Intro.2.6.*), une tératogénicité avérée sur la base de données humaines. Le CBIP considère l'allaitement comme une contre-indication lorsque cela est mentionné comme tel dans nos sources de référence (*voir Intro.2.6.*).
    - Lorsque la grossesse et/ou l'allaitement ne sont pas mentionnés comme contre-indications dans le RCP, mais le sont selon notre méthodologie, nous indiquons la contre-indication dans le sous-point « Autres contre-indications » et renvoyons à la rubrique « Grossesse et allaitement » pour plus d'informations.
- **Contre-indications liées à l'effet anticholinergique :**
  - **RCP :** les contre-indications anticholinergiques issues du RCP sont mentionnées dans le sous-point « Synthèse du RCP ». Cependant, il arrive souvent que toutes les contre-indications relatives aux anticholinergiques ne soient pas mentionnées dans le RCP.
  - **Méthodologie du CBIP :** si toutes les contre-indications anticholinergiques figurant dans notre liste dans *Intro.6.2.3.* ne sont pas mentionnées dans le RCP, la mention suivante est ajoutée dans le sous-point « Autres contre-indications » : « Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*) ».
- **« Vaccination avec des vaccins vivants » comme contre-indication :**
  - **RCP :** lorsque la contre-indication est mentionnée dans le RCP, nous l'indiquons dans le sous-point « Synthèse du RCP ».
  - **Méthodologie du CBIP :** lorsque la contre-indication n'est pas mentionnée dans le RCP, nous la mentionnons dans le sous-point « Autres contre-indications ». Le CBIP s'appuie sur l'*avis 9158 du CSS* concernant la vaccination des patients immunodéprimés (*voir aussi 12.1.* > rubrique « Précautions particulières »).

Informations complémentaires concernant les contre-indications

- **Contre-indications des préparations magistrales :** pour les médicaments mentionnés dans le Répertoire mais qui ne sont disponibles que sous forme de matière première destinée à la préparation magistrale (et non sous forme de spécialité), nous indiquons, dans le sous-point « Autres contre-indications », les contre-indications issues du FTM, du RCP européen, du *Farmacotherapeutisch Kompas* ou du Vidal.
- **Insuffisance rénale comme contre-indication :**
  - **RCP :** l'insuffisance rénale (sévère) est mentionnée comme contre-indication dans le sous-point "Synthèse du RCP" lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique « Contre-indications » du RCP.
  - **Symboles rénaux dans le Répertoire :** un symbole est mentionné au niveau des spécialités dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ou qui sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale, selon le RCP. En cas de divergence sur ce point entre les RCP de spécialités ayant le même principe actif, nous optons pour le symbole le plus prudent.
    - Le **symbool** signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *sévère* (définie par un DFGe de 15 à 30 ml/min/1,73m^2).
    - Le **symbool** signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication à partir d'une insuffisance rénale *modérée* (donc à partir d'un DFGe égal ou inférieur à 60 ml/min/1,73m^2), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité.
    - En cas d'insuffisance rénale terminale (ESRD ou *End Stage Renal Disease*, définie par un DFGe inférieur à 15 ml/min/1,73m^2), il y a toujours des précautions particulières à prendre en relation avec la réduction de la dose ou les contre-indications: comme cela fait partie de la pratique spécialisée, cela n'est pas mentionné dans le Répertoire.
    - Les symboles sont attribués en fonction des informations contenues dans le RCP. Il convient de noter que ces informations sont formulées différemment d'un RCP à l'autre, parfois de façon ambiguë. L'attribution des symboles mentionnés ci-dessus comporte donc parfois une part d'interprétation. Dans de nombreux cas, l'information du RCP ne correspond pas à ce que disent diverses sources à ce sujet; et d'une source à l'autre, les informations peuvent aussi diverger. **Note:** si le RCP signale un risque chez le patient insuffisant rénal, la rédaction peut décider d'attribuer un sigle rénal au médicament, même lorsque le RCP ne recommande aucune réduction de dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale.
- **Interactions comme contre-indications :**
  - Lorsque le **RCP** mentionne l'utilisation concomitante de médicaments interagissant comme une contre-indication, nous indiquons dans le sous-point « Synthèse du RCP » : « Utilisation concomitante de certains médicaments interagissant (pour plus de détails : voir le RCP) ».
  - Lorsqu'il s'agit d'interactions de médicaments avec une marge toxique thérapeutique étroite ou d'interactions ayant des conséquences cliniques importantes, nous fournissons, dans la rubrique « Interactions », des détails sur les contre-indications figurant dans le RCP.
- **L'allergie comme contre-indication :** dans les RCP, l'allergie à la substance active ou à l'une des substances du médicament est mentionnée comme une contre-indication. Dans le sous-point « Synthèse des SKP », nous mentionnons systématiquement la contre-indication « Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients »..

Intro 2.5. Rubrique "Effets indésirables"

Pour les principes généraux concernant les effets indésirables, et une information plus détaillée concernant certains d'entre eux, *voir Intro.6.2.*

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Seuls les principaux effets indésirables sont mentionnés dans le Répertoire: les effets fréquents et ceux qui ont un impact clinique important.

Nos **sources de références pour les effets indésirables** sont:

- Principalement : les RCP et les avertissements de l'AFMPS et de l'EMA.
- Aussi : *Martindale, British National Formulary* et *Farmacotherapeutisch Kompas*.
- Dans cette rubrique, nous mentionnons parfois des "signaux" d'effets indésirables, qui proviennent généralement d'instances de pharmacovigilance: *voir Intro.6.2.1.*.

Pour les effets indésirables ne figurant pas dans nos sources de référence, la référence est ajoutée.
La rubrique effets indésirables tente l'exercice difficile d'être à la fois exhaustive et synthétique.
Pour plus de détails, il est nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Intro 2.6. Rubrique "Grossesse et allaitement"

Pour les principes généraux concernant l'utilisation de médicaments en période de grossesse et d'allaitement, *voir respectivement Intro.6.4.* et *Intro.6.5.*

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

- *Concernant la grossesse*
  - Nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'être humain. Bien que les données de tératogénicité chez l'animal aient rarement une valeur prédictive pour l'humain, nous mentionnons néanmoins les problèmes très graves rencontrés chez l'animal lorsque nous ne disposons pas de suffisamment de données chez l'humain. Concernant la grossesse comme contre-indication, *voir Intro.2.4.*
  - **Les problèmes les plus graves rencontrés chez l'humain sont mentionnés en gras.**
  - Nous appliquons les critères suivants.
    - En cas de tératogénicité prouvée sur la base de données humaines, nous mentionnons que l'utilisation pendant la grossesse est *contre-indiquée* et nous reprenons aussi cette information dans la rubrique "Contre-indications", même si ceci n'est pas toujours explicitement mentionné dans le RCP.
    - Lorsqu'un effet tératogène, des problèmes en période périnatale ou des effets à long terme sont suspectés sur la base de données humaines, nous mentionnons que l'utilisation en période de grossesse est déconseillée. Les risques pour la mère et l'enfant doivent alors être rigoureusement mis en balance avec le bénéfice escompté du traitement.
    - S'il n'y a pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant, nous écrivons: "Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources)".
    - S'il n'est pas possible de se prononcer, nous écrivons: "Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations)".
- *Concernant l'allaitement*
  - Nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'être humain.
  - Nous indiquons pour quels médicaments des effets indésirables chez le nouveau-né ont été prouvés ou sont fortement suspectés. **Les effets indésirables les plus graves rencontrés chez le nouveau-né sont mentionnés en gras.** Concernant l'allaitement comme contre-indication, *voir Intro.2.4.*
  - Lorsqu'il n'est pas possible de se prononcer sur l'utilisation du médicament en période d'allaitement, nous mentionnons la phrase suivante: "Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations)."
- **Le RCP n'est pas systématiquement utilisé comme source primaire :** une position défensive y est souvent adoptée (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes"). Pour un même principe actif, et en s'appuyant sur les mêmes données, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis différents (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque").

- Nos **sources de référence** sont:
  - “Geneesmiddelengebruik rondom de zwangerschap” de “Moeders van morgen Lareb” du Bijwerkingencentrum Lareb (Pays-Bas),
  - les informations du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, France),
  - Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (édition 12, 2021, Briggs).
  - Spécifiquement concernant l’allaitement: LactMed, une source américaine, est consultée uniquement lorsque nos sources ne donnent pas d'informations ou lorsqu'il y a un désaccord entre nos sources.
  - Lorsqu'un médicament ne figure pas dans ces sources, soit parce qu'il n'est pas disponible, soit parce qu'il vient d'être commercialisé, le RCP sert de référence (le mot RCP est alors mentionné entre parenthèses).
- Une rubrique “Grossesse et allaitement” est mentionnée pour tous les médicaments ou classes de médicaments dans le Répertoire, sauf pour les médicaments très spécialisés.

Intro 2.7. La rubrique “Patients âgés” et les sélections pour le Formulaire de soins aux personnes âgées

Rubrique “Patients âgés”

- Depuis 2025, une nouvelle rubrique « Patients âgés » a été ajoutée au Répertoire. Cette rubrique informe spécifiquement sur l'utilisation de divers médicaments et classes médicamenteuses chez la personne âgée. Cette rubrique se concentre surtout sur les médicaments les plus couramment prescrits en première ligne, ainsi que sur les médicaments qui exposent la personne âgée à des risques particuliers: ajustement posologique en cas d’insuffisance rénale, marge thérapeutique/toxique étroite, effets anticholinergiques, inhibiteur ou inducteur puissant des enzymes CYP,….
- Certains médicaments ou classes médicamenteuses d’usage moins courant n’ont pas fait l’objet d’une évaluation spécifique. Même si ces médicaments ne comportent pas de rubrique « Patients âgés », ils doivent néanmoins être utilisés avec prudence chez le patient âgé.
- Lorsqu’un médicament figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées (voir ci-dessous), nous mentionnons la phrase suivante dans la rubrique « Patients âgés » : « Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. »

Sélections du Formulaire de soins aux personnes âgées

- Le “Formulaire de Soins aux Personnes âgées” est une **liste de médicaments sélectionnés pour les personnes très âgées**, ici définies arbitrairement comme ayant plus de 80 ans (“80+”). Il vise à traiter les pathologies les plus courantes en médecine générale (soins de première ligne).
- Un **groupe de travail** composé de médecins et de pharmaciens issus du terrain, francophones et néerlandophones, travaillant en collaboration avec plusieurs rédacteurs du CBIP, se réunit régulièrement pour actualiser les sélections et les ajuster en fonction des nouvelles publications pertinentes, selon un processus décisionnel prédéfini. Les sources de références sont identiques à celles du Répertoire (voir Intro.2.1. Fondement scientifique du Répertoire) auxquelles sont rajoutées 3 revues gériatriques: Age and Ageing, le Journal of the American Medical Directors Association (JAMDA) et le Journal of the American Geriatrics Society (JAGS).
- Lorsqu’un médicament fait partie des sélections du Formulaire de soins aux personnes âgées, nous mentionnons la phrase suivante dans la rubrique « Patients âgés » : « Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. »
- Dans le Répertoire, les sélections sont signalées par le sigle 80+ placé à côté des spécialités correspondantes.
- **La sélection n'est ni exhaustive ni contraignante, mais invite à une prescription rationnelle.** En général, un seul médicament est choisi au sein d’un groupe thérapeutique. Si pour certaines pathologies

courantes, aucune sélection n'est proposée, c'est en raison d'une balance bénéfice-risque jugée défavorable chez la personne âgée ou parce que les données disponibles sont insuffisants.

- Les sélections s'appuient sur les critères de bonne prescription de l'OMS:
  - l'efficacité (basée autant que possible sur des études incluant un nombre suffisant de personnes âgées),
  - la sécurité,
  - l'adéquation pour le patient individuel (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique)
  - et le coût. Parfois, lorsque les preuves solides font défaut, la sélection est faite sur base consensuelle de bonne pratique médicale.
- Concernant les infections fréquentes en médecine générale, la sélection s'appuie sur **le guide BAPCOC.**
- Concernant les vaccins, le Formulaire de soins aux personnes âgées ne propose pas de sélection mais renvoie aux avis du **Conseil Supérieur de la Santé** concernant le groupe cible des personnes âgées. C'est la raison pour laquelle aucun vaccin ne porte le 'sigle 80+' dans le Répertoire.
- Pour chaque médicament sélectionné, une **fiche médicamenteuse** est accessible sur notre site web via le sigle 80+ en regard des spécialités concernées. L'ensemble des sélections médicamenteuses du Formulaire de soins aux personnes âgées sont également regroupées sur *cette page de notre site web* (via l'onglet Publications>Formulaire de soins aux personnes âgées). Chaque fiche contient les informations suivantes:
  - les indications (éventuellement sous conditions) dans lesquelles le médicament est sélectionné
  - la motivation pour ce choix
  - des points d'attention concernant la prescription de ce médicament ou cette classe médicamenteuse, chez les patients âgés:
    - posologies spécifiques liées à l'âge ou la présence d'une altération de la fonction rénale;
    - conseils pratiques de prise (ou d'administration), de sécabilité;
  - des rubriques effets indésirables, contre-indications, interactions et précautions particulières qui sont celles du Répertoire (pour le groupe thérapeutique auquel appartient le médicament sélectionné).
- Pour plus d'informations sur l'utilisation des médicaments chez les patients âgésn, *voir Intro.6.6.*.

Note: Le "Formulaire de Soins aux Personnes âgées" a été créé en 2003 dans le cadre d'un projet national réunissant les sociétés scientifiques, les organisations professionnelles et les universités, avec le soutien financier de l'INAMI. L'arrêté royal fixant les normes pour l'agrément spécial des maisons de repos et de soins (AR du 24 juin 1999) stipule en effet que la tâche du médecin coordinateur et conseiller (MCC) consiste notamment à rédiger et utiliser un "formulaire pharmaceutique". L'élaboration de ce formulaire avait été confiée à l'asbl Farmaka, avec pour source d'inspiration le "Huisartsen Geneesmiddelenformularium" du CPAS de Gand. Depuis 2018, le CBIP a repris le suivi du projet "Formulaire de soins aux Personnes Âgées".

Intro 2.8. Rubrique "Interactions"

Pour les principes généraux concernant les interactions, *voir Intro.6.3.*
Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Intro 2.8.1. Méthodologie: interactions pharmacodynamiques

Le Stockley's Drug Interactions et le Stockley's Herbal Medicines Interactions (pour les médicaments à base de plantes) sont utilisés comme sources principales. Pour les nouveaux médicaments qui ne figurent souvent pas encore dans les ouvrages de référence, et pour les médicaments spécifiques au marché belge, l'information s'appuie sur les interactions cliniquement pertinentes mentionnées dans le RCP.

Concernant les interactions comme contre-indication, *voir Intro.2.4.*

Intro 2.8.2. Méthodologie: interactions pharmacocinétiques (tableaux CYP et P-gp)

Les interactions pharmacocinétiques concernent surtout les interactions au niveau du cytochrome P450 (CYP) et

de la glycoprotéine P (P-gp). Outre les informations reprises dans les rubriques, les tableaux suivants sont également proposés:

- *Tableau Ic.* et *Le Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
- *Tableau Id.* et *Le Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.

Le *Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.* mentionne les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antagonistes de la vitamine K. Ce tableau se base principalement sur le Stockley's drug Interactions et le « *Standaard afhandeling VKA-interacties* » (rédigé par la Federatie van Nederlandse Trombosediensten, la Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie et le Stichting Health Base).
Les tableaux CYP et P-gp sont réalisés selon une méthodologie standardisée.

- **Les substrats dans les tableaux:**
  - **CYP**: seuls les substrats cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes sont repris: (1) les tableaux du Stockley's Drug Interactions et (2), *Drug Interactions Flockhart Table™*.
  - **P-gp**: seuls les substrats cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes sont repris: (1) les tableaux du Stockley's Drug Interactions et (2), le tableau dans le Top 100 Drug Interactions.
  - Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*.
- **Les inhibiteurs et inducteurs dans les tableaux:**
  - **CYP**: seuls les inhibiteurs et les inducteurs cités dans la dernière édition d'au moins deux des sources suivantes sont repris: (1) les tableaux du Stockley's Drug Interactions, (2) le tableau dans le Commentaren Medicatiebewaking, et (3) *Drug Interactions Flockhart Table™*.
  - **P-gp**: seuls les inhibiteurs et les inducteurs cités dans la dernière édition d'au moins deux des sources suivantes sont repris: (1) les tableaux du Stockley's Drug Interactions, 2) le tableau dans le Commentaren Medicatiebewaking, et (3) le tableau dans le The Top 100 Drug Interactions.
  - Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP ; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*.
- Lorsque la spécialité n'est plus marquée par le symbole ▼(généralement 5 ans après sa commercialisation), nous évaluons l'information de son RCP en fonction des tableaux dans nos sources (voir plus haut) et des informations du Stockley's Drug Interactions et des Commentaren Medicatiebewaking. Si l'interaction n'est pas mentionnée dans ces tableaux, mais qu'il existe des arguments provenant d'études *in vivo* ou d'études de pharmacovigilance, la rédaction peut décider de continuer à mentionner l'interaction à titre exceptionnel.
- Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs susceptibles de provoquer les interactions les plus pertinentes sur le plan clinique sont **indiqués en gras**. Cela ne signifie pas que les médicaments qui ne sont pas indiqués en gras ne peuvent pas provoquer des interactions significatives.
  - Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments qui peuvent provoquer des effets indésirables graves lorsque leurs concentrations varient légèrement suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur: *voir Intro.6.2.* pour les médicaments concernés.
  - Les **inhibiteurs et les inducteurs CYP/P-gp indiqués en gras** sont les médicaments qui sont mentionnés dans au moins deux de nos sources comme des inhibiteurs ou inducteurs "puissants".
- Dans les tableaux des interactions, les prodrogues sont signalées par le mot "prodrogue" entre parenthèses. Les prodrogues sont des médicaments qui doivent être métabolisés en un métabolite actif pour exercer leur effet. Dans le cadre des interactions avec le système cytochrome P450 (CYP) par exemple, cela signifie qu'un inducteur enzymatique entraîne une augmentation de la transformation en métabolite actif (d'où potentiellement plus d'effets indésirables), et qu'un inhibiteur enzymatique entraîne

une diminution de la transformation en métabolite actif (d'où potentiellement une réponse réduite). Des exemples de prodrogues largement utilisées sont: le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène et le prasugrel.

Malgré notre méthodologie standardisée, la décision de mentionner tel ou tel substrat, inducteur ou inhibiteur reste difficile. Les preuves concernant la pertinence clinique des interactions font souvent défaut et il existe parfois des divergences importantes entre les différentes sources.

Concernant les interactions comme contre-indication, *voir Intro.2.4*.

Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que tout risque d'interaction peut être exclu.

Intro 2.9. Rubrique "Précautions particulières"

- Dans cette rubrique, nous attirons l'attention, le cas échéant, sur des groupes de patients spécifiques, p.ex. les patients présentant des troubles rénaux (*voir Intro.6.1.2.*) ou des troubles hépatiques (*voir Intro.6.1.3.*). On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, telles que les contrôles sanguins ou les paramètres cliniques à surveiller. Il n'est pas toujours évident de déterminer si un problème doit être mentionné dans cette rubrique ou plutôt dans la rubrique "Contre-indications".
- Une attention particulière est également accordée dans cette rubrique aux précautions à observer chez les enfants et les patients âgés.
- Des références justificatives sont ajoutées aux précautions importantes qui ne figurent pas (encore) dans le RCP.
- Lorsque le RCP recommande une réduction de la dose ou formule une contre-indication en cas d'insuffisance rénale, ceci est signalé dans ce Répertoire au niveau des spécialités. Pour plus d'infos, *voir Intro.2.4*.

Intro 2.10. Rubrique "Posologie" ou "Administration et posologie"

Sauf mention contraire, les posologies reprises dans le Répertoire sont celles pour un adulte sans atteinte manifeste de la fonction rénale ou hépatique, et en l'absence d'interactions importantes.
Il s'agit souvent de la posologie qui figure dans le RCP. Cette posologie est toutefois évaluée en fonction des données de la littérature ou de la dernière édition de l'ouvrage de référence Martindale, ce qui explique les divergences qui peuvent parfois exister entre la posologie reprise dans le Répertoire et celle du RCP.
La sensibilité des organes cibles et le devenir du médicament dans l'organisme peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre: les posologies mentionnées sont donc des posologies moyennes qui doivent souvent être adaptées en fonction des caractéristiques du patient. *Voir Intro.6.1.* pour quelques conseils généraux sur l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge, de certains états pathologiques, de prédispositions génétiques, et sur le monitoring des concentrations plasmatiques.
On ne mentionne pas la posologie des spécialités réservées à l'usage hospitalier ou à un usage spécialisé. La posologie n'est pas non plus mentionnée pour les médicaments dont le rapport bénéfice/risque est nettement défavorable. Ces médicaments sont signalés dans la rubrique "Positionnement" arguments à l'appui. Parfois la mention suivante est également ajoutée au niveau de la posologie: "*Posol* – (rapport bénéfice/risque défavorable, voir *rubrique "Positionnement"*.
Lorsque cette rubrique fournit également des informations sur le mode et/ou le moment d'administration, elle est intitulée "Administration et posologie".

Intro 2.11. Les spécialités

Intro 2.11.1. Quelles sont les spécialités, les dispositifs médicaux et les préparations magistrales répertoriés ?

Seuls les produits **autorisés ("enregistrés") en tant que médicaments et commercialisés en Belgique** sont inclus dans le Répertoire. Ces données sont extraites de la "Source Authentique des Médicaments" (SAM, via le *SAM*

viewer). Les produits homéopathiques autorisés et commercialisés en Belgique (source: SAM) sont repris dans le chapitre “Médicaments divers”: *voir 20.3*.
Les **dispositifs médicaux** suivants sont également repris: (1) les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention dans le cadre des plaies chroniques et, (2) les dispositifs intra-utérins (DIU) à base de cuivre.
En officine, on trouve aussi des produits qui ne sont pas enregistrés comme médicaments, tels que des compléments alimentaires et des produits cosmétiques, mais qui ressemblent parfois à des médicaments; ces produits ne sont pas repris dans ce Répertoire. Voir *Minerva 2021;20:66-8* pour lire la discussion sur les plantes sous forme de médicaments et de compléments alimentaires.
Les **préparations magistrales** ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu’il n’existe pas d’alternative adéquate sous forme de spécialité. Le *Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)* est généralement utilisé comme référence lorsqu’une préparation magistrale est proposée dans ce Répertoire. Le *FTM* est édité par l'AFMPS (voir le *site web de l’AFMPS* pour plus d’infos) et reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité. Le FTM peut être consulté *en ligne* ou *en format PDF*.

Intro 2.11.2. Mise à jour des informations sur les spécialités

Sur notre site web, les informations sur les spécialités sont mises à jour **au moins trois fois par mois.**
Sur la page *Mises à jour médicaments* **(sous le menu Publications)** s’affichent par mois:

- Les nouveautés médicaments: nouveaux principes actifs et changements qui présentent un intérêt pour la médecine générale, concernant: les nouvelles indications, les remboursements, les arrêts de commercialisation et les indisponibilités critiques. Ces informations sont également reprises dans les Folia sous la rubrique "Nouveautés médicaments".
- En format PDF, les principaux changements concernant les spécialités figurant dans le Répertoire.

Note:

- Si vous recherchez une **spécialité récemment commercialisée qui n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire**, vous serez redirigé·e vers une page temporaire où vous pourrez consulter les informations concernant la composition, la forme pharmaceutique, le dosage, le prix, le cadre légal et les modalités de remboursement ainsi que le RCP et la notice, de la manière habituelle.
- Pour plus d’informations sur les médicaments indisponibles dans le Répertoire, *voir Intro.2.11.14.*.

Intro 2.11.3. Le nom de spécialité

Comme **nom de spécialité**, le Répertoire mentionne la dénomination du médicament, sans ajouter le dosage ou la forme pharmaceutique. Des termes tels que “Retard” et “Forte” sont mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques lorsqu'ils font partie de la dénomination officielle du médicament.

Intro 2.11.4. Affichage des spécialités "Par groupe", tableaux comparatifs des prix et codes

- Lorsque vous affichez les spécialités "**par groupe**" (cliquer sur le symbole au niveau du conditionnement), les spécialités sont classées par **groupe DCI** (DCI = dénomination commune internationale). Un groupe DCI comprend les spécialités qui contiennent un même principe actif (ou même combinaison de principes actifs), au même dosage, sous une forme pharmaceutique similaire et pour la même voie d’administration. Le cas échéant, nous précisons dans la barre gris foncé du groupe DCI l'indication (exemple: acide acétylsalicylique, bupropione), la fréquence d'administration (exemple: estradiol transdermique), le dosage (exemple: vaccins influenza) ou la composition (exemple: vaccins antipneumococciques).
- **Par groupe DCI**, un **tableau comparatif des prix des spécialités** peut être consulté.
  - **En passant le curseur sur le nom de spécialité**, on obtient des informations sur le numéro CTI-extended, le code CNK et le code ATC, et on peut voir s’il s’agit d’un “grand conditionnement” ou si la spécialité est soumise à la tarification par unité pour les patients résidant en MRS (*voir aussi Intro.5.*). Pour plus d'informations sur les notions de CTI-extended, CNK et code ATC, voir le *glossaire sur pharmastatut.be*.
  - La mention “**no switch**” signifie qu'il est préférable d'éviter de passer d'une spécialité à une autre **en**

cours de traitement (p.ex. dans le cas de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, *voir Intro.6.2.*). La mention "**no DCI**" signifie qu'il est déconseillé de prescrire le médicament en DCI (comme p.ex. la contraception multiphasique). En survolant les mentions avec le curseur, on obtient plus d'informations sur la justification de la mention. Concernant la prescription en DCI, *voir Intro.3.*

- Les données suivantes sont affichées en colonnes:
  - "**prix**": le prix public complet du conditionnement ou le prix ex-usine + 6% pour les spécialités U.H.
  - "**ticket modérateur**": ticket modérateur pour les personnes bénéficiant d'une intervention régulière. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le ticket modérateur pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.
  - "**index public**": il s'agit du rapport entre le prix public par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le prix public par unité de la spécialité la moins chère du groupe. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire public**", qui est le prix (en centimes d'euro) par unité.
  - "**index ticket modérateur**": il s'agit du rapport entre le ticket modérateur par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le ticket modérateur par unité de la spécialité la moins chère du groupe. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire ticket modérateur**", c'est-à-dire le ticket modérateur (en centimes d'euro) par unité.
  - Dans les **environnements de délivrance "ambulatoire", "hôpital" et "MRPA/MRS"** s'affiche aussi le **prix par unité de tarification** correspondant à l'environnement de délivrance sélectionné.

Intro 2.11.5. Le nom de firme

Le **nom de firme** est celui de la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui est responsable de l'information. Le nom de firme est toujours mentionné entre parenthèses à côté du nom de spécialité. Lorsqu'il s'agit d'une firme étrangère, c'est le nom du distributeur belge ou du représentant local qui est mentionné. S'il n'y a pas de point de contact en Belgique, c'est la firme étrangère qui est mentionnée.
Lorsqu'il s'agit d'une importation parallèle ou d'une distribution parallèle (*voir Intro.2.11.9.*), le nom de la firme responsable de l'importation ou de la distribution est mentionné.

Intro 2.11.6. La composition en principes actifs, le dosage et les excipients à effet notoire

La **composition en principes actifs** est indiquée pour chaque spécialité. La version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est utilisée lorsque celle-ci est disponible.
Le **dosage du médicament** est la quantité de principe actif par unité. Une molécule peut être disponible sous forme de sel, d'ester ou d'un autre dérivé. Pour pouvoir comparer correctement les dosages et les posologies des spécialités contenant le même principe actif, nous mentionnons dans le Répertoire le principe actif **et** le sel/ester:

- Lorsque le dosage mentionné du médicament (la quantité de principe actif par unité) se rapporte à la molécule entière (p.ex. sel ou ester), la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire après une virgule, p.ex. "morphine, sulfate".
- Lorsque le dosage mentionné du médicament se rapporte uniquement à la composante active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, p.ex. "naloxone (chlorhydrate)".

Les **excipients à effet notoire** sont des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (voir le *site web de l'AFMPS*, le *site web de l'EMA* et la *liste de l'EMA des excipients à effet notoire* pour plus de détails). Il s'agit notamment de certains colorants ou agents conservateurs, de l'éthanol, de l'aspartame et du gluten. Lors du passage d'une spécialité à une autre (*voir Intro.3.*), il est utile de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs en cas de prescription à des patients ayant des antécédents d'allergie, la présence d'aspartame chez les patients atteints de phénylcétonurie, la présence de

fructose, de saccharose et/ou de sorbitol chez les patients atteints d'une intolérance héréditaire au fructose, ou la présence de gluten chez les patients atteints d'une maladie cœliaque.
Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP. Dans le Répertoire, les excipients allergisants contenus dans les vaccins et les agents conservateurs contenus dans les médicaments ophtalmologiques sont mentionnés au niveau des spécialités, et mis à jour annuellement. Pour les préparations effervescentes, les rubriques "Précautions particulières" signalent la présence de sodium et les problèmes que la teneur en sodium peut éventuellement poser chez les patients sous régime hyposodé strict. *Voir Folia de mai 2023*, concernant le signal d'une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation prolongée de médicaments à haute teneur en sodium.

Intro 2.11.7. Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques

Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques sont mentionnées en fonction des données provenant du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Nous utilisons les termes normalisés de l'EDQM (*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*) ou des termes dérivés. Les termes normalisés et leur définition peuvent être consultés sur *https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index*.
Un certain nombre de termes utilisés dans le Répertoire sont expliqués ci-dessous (voir aussi la liste des abréviations dans *Intro.2.13*.).

- **Concernant la sécabilité des comprimés:**
  - Les **comprimés** *sécables quantitativement* **(séc. quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés en doses égales.
  - Les **comprimés** *sécables non quantitativement* **(séc. non quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés uniquement pour faciliter la prise. Dans ce cas, l'étude de sécabilité n'a pas été effectuée ou n'a pas pu montrer que la dose pouvait être divisée avec exactitude.
  - Lorsque nous reprenons uniquement la mention **(séc.)**, cela signifie que les comprimés présentent une ligne de sécabilité mais que sa fonction n'est pas décrite dans le RCP ou la notice et que la firme ne nous a pas (encore) transmis l'information à ce sujet.
  - Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division des comprimés.
- Les **comprimés** *dispersibles* **(disp.) et** *solubles* **(sol.)** se désagrègent dans l'eau en formant respectivement une suspension ou une solution. Toutefois, dans la plupart des cas, ces comprimés peuvent aussi être simplement avalés, contrairement aux *comprimés effervescents* (compr. efferv.) qui doivent toujours être dissous dans de l'eau.
- Les **comprimés** *orodispersibles* **(orodisp.)** se dissolvent rapidement dans la bouche sous l'action de la salive, et sont ensuite avalés. Cela correspond aux termes tels que "instant", "comprimé fondant" etc., parfois utilisés par les firmes.
- Les **voies buccale, sublinguale, gingivale et oromuqueuse :**
  - L'administration par voie *buccale* (bucc.) vise un effet systémique, l'administration se faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue.
  - L'administration par voie *sublinguale* (subling.) vise un effet systémique, l'administration se faisant sous la langue.
  - L'administration par voie *gingivale* (gingiv.) vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.
  - L'administration par voie *oromuqueuse* (oromuq.) vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromuqueux* est uniquement utilisé lorsque des termes plus spécifiques (tels que sublingual, gingival, buccal) ne sont pas d'application et qu'il ne s'agit pas d'une administration orale classique (avec déglutition).
- Les **comprimés** *pelliculés* **(compr. pellic.) et** *enrobés* **(compr. enr.)** sont des comprimés sans libération modifiée dont l'enrobage facilite la déglutition. Les comprimés pelliculés sont couverts d'une mince pellicule de film polymérique, les comprimés enrobés ont un enrobage plus épais constitué de sucre ou de cire. Ne pas confondre ces termes avec le terme *gastro-résistant (gastro-résist.)* qui est utilisé pour

désigner les formes galéniques qui empêchent la libération du principe actif dans l'estomac et sa dégradation par les sucs gastriques; la libération du principe actif des comprimés gastro-résistants est retardée et se fait dans l'intestin grêle.

- Les termes de *libération prolongée* **(lib. prol.) et** *libération modifiée* **(lib. modif.)** sont des spécifications de certaines formes pharmaceutiques (entre autres des formes orales solides, des collyres et des formes injectables). Ces termes sont utilisés pour indiquer la *libération modifiée* du principe actif. Le Répertoire reprend les termes qui sont utilisés dans les RCP. Le terme de *libération prolongée* signifie, selon la définition EDQM, que le principe actif est libéré plus lentement que d'habitude. Le terme de libération modifiée est un terme plus général utilisé pour signaler une modification dans la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du principe actif; ce terme n'est utilisé que lorsque les termes plus spécifiques de *gastro-résistant* ou de *libération prolongée* ne sont pas d'application.
- En ce qui concerne les **dispositifs transdermiques**: il est important de suivre correctement les modalités pratiques telles que décrites dans le RCP. Des effets indésirables graves ont été rapportés suite à un usage inapproprié avec les patchs d'opioïdes par exemple (*voir Répertoire 8.3.* > Précautions particulières). Sauf mention contraire dans le RCP, les patchs ne doivent pas être découpés dans le but de réduire la dose. Le découpage peut altérer le système de contrôle de libération du médicament et provoquer un sur- ou sous-dosage. Les **patchs de type réservoir** ne doivent jamais être découpés. Pour les **patchs matriciels** actuels (tous les patchs de fentanyl et de buprénorphine en Belgique), le découpage ne pose probablement aucun problème, mais des incertitudes subsistent à ce sujet, et cela reste un usage "off-label". En cas de dommage, ils ne peuvent pas être appliqués. *Voir aussi Folia de septembre 2012* et *Folia de décembre 2019*.

Intro 2.11.8. Mentions "stupéfiant" et "assimilé aux stupéfiants"

La mention **"stupéfiant"** est utilisée pour désigner les spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants. La mention **"assimilé aux stupéfiants"** est utilisée lorsqu'une réglementation similaire à celle des stupéfiants est en vigueur.
Pour les spécialités portant la mention « stupéfiant » ou « assimilé aux stupéfiants », le dosage et le volume ou le nombre d'unités d'utilisation doivent être écrits en toutes lettres sur la prescription non électronique. Cette obligation ne vaut pas en cas de prescription électronique.

Intro 2.11.9. Mentions "importation parallèle" et "distribution parallèle"

Un certain nombre de médicaments est distribué en Belgique sous la même dénomination par des firmes différentes. Cette pratique est autorisée en raison du principe de libre circulation des marchandises au niveau européen. Les mentions **"importation parallèle"** (*voir site web de l'AFMPS*) et **"distribution parallèle"** (*voir site web de l'EMA*) sont reprises au niveau de ces spécialités.
La distinction entre l'importation parallèle et la distribution parallèle réside uniquement dans la procédure appliquée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM):

- pour les importations parallèles: une autorisation nationale délivrée par l'autorité compétente du pays d'origine;
- pour la distribution parallèle: une autorisation européenne délivrée par la Commission européenne.

Intro 2.11.10. Mention "médicament orphelin"

"Médicament orphelin" signifie qu'il s'agit d'un médicament ayant reçu le statut de médicament orphelin par l'EMA (voir *site web de la Commission européenne* pour leur liste mise à jour).
Le statut de "médicament orphelin" peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d'une maladie grave et rare, telle que définie par l'*EMA*.
Les médicaments orphelins ont une procédure d'enregistrement spécifique qui comporte un certain nombre d'incitants pour les entreprises, afin de stimuler le développement de médicaments pour des maladies rares [*voir Folia d'octobre 2007* et site *web de l'EMA*].
Il existe aussi des médicaments qui ont obtenu le statut de médicament orphelin auprès des autorités belges. Ces

médicaments sont également mentionnés sur le site web du CBIP.
La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV ou VIII (contrôle *a priori*, *voir Intro.5.*).

Intro 2.11.11. Dopage dans le sport

Dans le cadre du **dopage** dans le sport, la liste de l'AMA (Agence Mondiale Antidopage; *www.wada-ama.org*) reprend les substances et les méthodes interdites. Cette liste est mise à jour chaque année. Dans le Répertoire, deux symboles sont utilisés en ce qui concerne les médicaments et le dopage.

- Le symbole Ⓓ est utilisé pour (1) les spécialités qui sont toujours interdites (que ce soit dans le cadre ou non d'une compétition, et ce dans tous les sports), (2) les spécialités qui ne sont interdites que dans le cadre d'une compétition, et (3) les spécialités qui ne sont interdites que dans certains sports.
  - Les sportifs d'élite sont tenus de demander de manière proactive une "Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques" (AUT) lorsqu'ils doivent utiliser un tel médicament pour des raisons médicales.
  - Les sportifs qui ne sont pas des sportifs d'élite peuvent soumettre préalablement une demande d'AUT, ainsi qu'après un contrôle antidopage (rétroactivement), mais si la demande est refusée, une procédure disciplinaire peut être ouverte.
  - Passer le curseur sur les symboles de dopage pour afficher plus de détails.
- Le symbole ⓓ est utilisé pour (1) les spécialités à base de codéine ou d'éthylmorphine (qui peuvent entraîner un contrôle positif pour la morphine), (2) les spécialités à base de corticostéroïdes qui ne sont pas administrées par voie orale, injectable ou rectale, (3) les spécialités à base d'adrénaline en association à des anesthésiques et (4) les spécialités à base de salbutamol, salmétérol, formotérol et vilantérol administrés par inhalation. Ces médicaments avec le symbole ⓓ ne sont pas interdits, mais peuvent toutefois donner un résultat positif au contrôle antidopage. Leur utilisation doit être signalée au médecin contrôleur.
- En cas de contrôle antidopage, il est recommandé aux sportifs de noter systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments et compléments alimentaires qu'ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails, nous renvoyons aux sites Web antidopage de la Communauté française (*www.dopage.be*) et de la Communauté flamande (*www.dopingvrij.vlaanderen.be*).

Intro 2.11.12. Broyer les comprimés et ouvrir les gélules

Chez les patients alimentés par sonde et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire de **broyer les médicaments**. Ceci peut toutefois influencer la biodisponibilité du médicament. C'est pourquoi les médicaments à libération prolongée, par exemple, ne doivent pas être broyés: la quantité totale du médicament serait ainsi libérée en une seule fois (phénomène de *dose dumping*), exposant à un risque accru d'effets indésirables, en particulier dans le cas des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.

Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent parfois être trouvées dans le RCP.

Des conseils pratiques par produit sont proposés sur *https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches* (en néerlandais, initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*), sous forme de fiches appelées « pletfiches » (pletten = broyer/écraser).

Dans les « pletfiches » concernant les spécialités commercialisées sous forme de gélules, il est **précisé si la gélule peut être ouverte** et si son contenu peut être broyé. Pour réaliser certaines préparations magistrales, il est parfois nécessaire d'ouvrir une gélule et d'en redistribuer le contenu, par exemple dans le cadre d'un sevrage progressif. En particulier pour les gélules qui contiennent des microgranules (par exemple, les gélules de venlafaxine à libération prolongée), cet acte reste risqué (compter les granules, les garder intactes) et exige des précautions

supplémentaires (*voir aussi Folia de janvier 2024* sur l'arrêt progressif des antidépresseurs).

Voir aussi « *Problematiek pletmedicatie* » sur le site web de la Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers.

Intro 2.11.13. Consulter le RCP ou la notice

Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, ancienne "notice scientifique") et la **notice pour le public** peuvent être consultés via notre site web.

- Pour les **médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »**, une "grande gélule bleue" () s'affiche au niveau de la spécialité : en cliquant dessus, vous accédez au RCP et à la notice pour le public, regroupés dans un seul document. Les *médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »* sont ceux dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée par l'EMA. **Attention !** Pour de nombreuses spécialités, ce document unique contient, l'un après l'autre, les RCP de différents dosages ou de différentes formes pharmaceutiques. C'est la même chose pour les notices destinées au public, qui se trouvent tout en bas du document. Les différents dosages/formes pharmaceutiques n'ont pas nécessairement les mêmes indications ni le même groupe cible. Il est également possible que certains dosages/formes pharmaceutiques mentionnés dans le document ne soient pas commercialisés en Belgique.
- Pour **tous les autres médicaments** deux symboles s'affichent au niveau de la spécialité: une "grande gélule bleue" () et une "petite gélule bleue" (), qui permettent d'accéder respectivement au RCP et à la notice pour le public. Il s'agit des *médicaments autorisés selon la procédure nationale* (AFMPS) et les *médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle* (EMA).

L'accès aux RCP et aux notices pour le public est rendu possible grâce à une collaboration avec l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

Intro 2.11.14. Médicaments indisponibles

Pour plus de détails, voir aussi l'article **« Médicaments indisponibles: quelles infos pouvez-vous trouver sur le site web du CBIP ? »** dans les *Folia d'octobre 2025*. Voici un récapitulatif des points essentiels.

- Pour les informations relatives à l'indisponibilité ou à l'arrêt de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique ou d'un de ses conditionnements, le CBIP se base sur les données de l'**AFMPS**.
- **Médicaments temporairement indisponibles (c'est-à-dire pour une durée présumée de 14 jours ou plus)**: sur notre site web, les conditionnements pour lesquels le titulaire d'AMM a signalé une « indisponibilité temporaire » à l'AFMPS sont affichés en grisé et indiqués par le symbole . En survolant ce symbole avec votre curseur, vous faites apparaître une fenêtre contextuelle reprenant les informations suivantes (source: AFMPS):
  - la date du début de l'indisponibilité,
  - la date de retour probable,
  - le motif de l'indisponibilité, et
  - soit l'impact dans la pratique (des conditionnements alternatifs peuvent par exemple être signalés s'ils sont disponibles), soit, le cas échéant, des informations supplémentaires : il peut par exemple être indiqué si le médicament est remboursé après importation (*voir Intro.2.11.15.*) ou quelles sont les recommandations de la Task Force.
- **Médicaments définitivement indisponibles:** pour les conditionnements ou les spécialités définitivement retirés du marché, les informations restent disponibles dans le Répertoire pendant au moins 1 an. Pour toute information concernant un médicament arrêté depuis plus d'un an, vous pouvez consulter les *archives des versions PDF du Répertoire*.
- Les arrêts et indisponibilités temporaires de commercialisation **ayant un impact important** (aucune alternative disponible) sont signalés sur la page "Mises à jour médicaments" (sous le menu Publications sur la page d'accueil) et dans la rubrique "Nouveautés médicaments" des Folia.
- Un médicament qui n'est pas ou plus disponible sur le marché belge ou temporairement indisponible,

peut être importé de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).

- Le pharmacien est autorisé à substituer un médicament temporairement indisponible (symbole ⌛ sur notre site web) sans devoir contacter préalablement le médecin, sauf si le médicament porte la mention « no DCI » ou « no switch » (voir « Substitution » dans *Intro.3.*).

Intro 2.11.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique

Un médicament peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge ou en cas d'indisponibilité temporaire, et lorsque que la firme ne bénéficie pas d'une dérogation (voir ci-dessous), sauf si le médicament a été suspendu ou interdit pour des raisons de santé publique.

L'importation peut être réalisée par le pharmacien, par la firme ou par un grossiste.

Intro 2.11.15.1. Importation par le pharmacien

Un médicament peut être importé par le pharmacien, moyennant des procédures spécifiques à suivre par le médecin et par le pharmacien.

- **Procédure pour le médecin**
  - Le prescripteur doit rédiger une **prescription au nom du patient** et déclarer que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments autorisés en Belgique. Cette déclaration doit être faite dans un document prévu à cet effet: la *déclaration du médecin*. Pour plus de détails, *voir Folia d'octobre 2025*.
- **Procédure pour le pharmacien**
  - Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est autorisée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans. Pour plus de détails, *voir Folia d'octobre 2025*.

Dans certains cas, la spécialité importée peut être remboursée, sur la base de l'AR « Compensation » (*voir Intro.2.11.15.3.*).

Intro 2.11.15.2. Importation par la firme ou par un grossiste

- **Importation par la firme:**
  - En cas d'indisponibilité temporaire « critique » d'un médicament autorisé en Belgique, l'AFMPS peut accorder à la firme (titulaire de l'AMM) une « dérogation » dans le but d'importer ce même médicament de l'étranger et de le commercialiser. Les médicaments pour lesquels la firme a obtenu une dérogation ne sont pas indiqués comme indisponibles dans le Répertoire, mais sont accompagnés du symbole ⏸ au niveau du conditionnement.
  - Le médecin rédige sa prescription comme d'habitude.
  - Si une dérogation est accordée à la firme par l'AFMPS, le prix et les modalités de remboursement de la spécialité belge indisponible restent d'application pour le produit importé. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme.
  - Pour plus de détails, *voir Folia d'octobre 2025*.
- **Importation par un grossiste:**
  - Les grossistes peuvent, en cas d'indisponibilité temporaire "critique" et sous certaines conditions, importer et distribuer un médicament alternatif non autorisé en Belgique (application de l'AR "Special Needs", informations disponibles sur le *site web de l'AFMPS*). Les médicaments concernés ne sont pas indiqués comme indisponibles dans le Répertoire, mais portent le symbole ⏸ au niveau du conditionnement.
  - Le médecin rédige sa prescription comme d'habitude, mais doit tenir compte du fait que le conditionnement de la spécialité importée peut être plus grand. Dans ce cas, le médecin doit rédiger une prescription adaptée à la taille du conditionnement importé.
  - Dans certains cas, la spécialité importée peut être remboursée, sur la base de l'AR "Compensation"

(*voir Intro.2.11.15.3.*).

- Pour plus de détails, *voir Folia d'octobre 2025*.

Intro 2.11.15.3. Prix et remboursement des médicaments importés par le pharmacien ou le grossiste

- Le plus souvent, un médicament importé par le pharmacien ou le grossiste depuis l'étranger coûte plus cher au patient (frais d'importation à charge du patient et absence de remboursement).
- **Depuis le 1er janvier 2025**, le patient paie uniquement le ticket modérateur pour certains médicaments importés de l'étranger (« **AR Compensation** »: plus d'informations sur le *site de l'INAMI*). Il s'agit de médicaments en indisponibilité temporaire désignée comme "critique" par l'AFMPS **ET** pour lesquels les conditionnements importés sont remboursés par l'INAMI. Sur notre site, vous pouvez reconnaître ces médicaments à l'information suivante qui s'affiche en passant votre curseur sur les symboles ⌛ ou ⏸ : « *Une compensation du surcoût est possible après l'importation par …* » + code CNK spécifique (important pour le pharmacien). Pour plus de détails, *voir Folia d'octobre 2025*
- **Note : l' « AR Compensation » ne doit pas être confondu avec le « Chapitre IVbis »** : le « Chapitre IVbis » regroupe les spécialités d'usage spécialisé qui ne sont pas autorisées en Belgique et pour lesquelles aucune alternative autorisée n'est disponible en Belgique. Les spécialités du chapitre IVbis sont remboursables après importation par le pharmacien. Le remboursement n'a lieu que sous certaines conditions, après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une version actuelle de cette liste peut être consultée sur le *site web de l'INAMI*. Pour plus de détails sur le chapitre IVbis, *cliquez ici*.

Intro 2.11.16. Mention du prix dans le Répertoire

Pour les médicaments à prix public, le Répertoire mentionne le prix public maximum fixé par le SPF Économie.
Pour les médicaments à usage hospitalier ("U.H.", ces médicaments n'ont pas de prix public), le Répertoire mentionne un *prix approximatif* par conditionnement. Il s'agit du "prix ex-usine" + 6 % de TVA. Afin d'attirer l'attention sur le fait que ce prix n'a qu'une valeur approximative, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Le prix qui sera effectivement facturé au patient et à l'INAMI dépend de divers facteurs (p.ex. médicament inclus ou non dans le forfait). En mentionnant ce prix approximatif, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien au sujet du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro 2.11.17. Environnements de délivrance "publique", "hôpital", "ambulatoire" et "MRPA/MRS"

Dans la liste déroulante de la barre de navigation du Répertoire en haut à droite, on peut choisir entre 4 "environnements de délivrance":

- **"publique" (P)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables dans les officines publiques. Pour les spécialités à U.H.*, seuls les plus petits conditionnements sont mentionnés. dans cet environnement et leurs conditions de remboursement ne peuvent pas être consultées.
- **"hôpital" (H)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux patients hospitalisés. Pour les spécialités à U.H.*, tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"ambulatoire" (A)**: affiche les prix et les modalités de remboursement dans le contexte des soins ambulatoires à l'hôpital. Pour les spécialités à U.H.*, tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"MRPA/MRS" (R)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux personnes âgées en maison de repos ou en maison de repos et de soins. Pour les spécialités à U.H.*, tous les conditionnements sont mentionnés.

*Concernant U.H., *voir Intro.2.11.18.*.

Intro 2.11.18. Mention “U.H.” (usage hospitalier)

“**U.H.**” (usage hospitalier) indique que la spécialité n’a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier.
La plupart de ces médicaments sont uniquement délivrables par les pharmacies hospitalières. La mention U.H. ne signifie pas nécessairement que la spécialité ne peut pas être délivrée en pharmacie publique.

Quels conditionnements sont mentionnés sur notre site web pour les spécialités U.H.?

- Environnement de délivrance “publique”: seul le plus petit conditionnement est mentionné.
- Environnements de délivrance “hôpital”, “ambulatoire” ou “MRPA/MRS”: tous les conditionnements.

Comment consulter les conditions de remboursement des spécialités U.H. sur notre site web?

Sélectionnez l’environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire".
Concernant les "environnements de délivrance", *voir Intro.2.11.17.*

Intro 2.11.19. Catégories de remboursement et conditions de remboursement dans le Répertoire

Catégories de remboursement dans le Répertoire

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursé.

- Il existe 7 catégories de remboursement pour les spécialités: A, B, C, Cs , Cx, Fa et Fb. Pour des raisons typographiques, des minuscules a, b, c sont utilisées dans les chapitres du Répertoire. Pour plus d’explications sur les catégories de remboursement, *voir Intro.5.*
- Pour les médicaments à usage hospitalier (“U.H.”), la catégorie de remboursement apparaît seulement dans les environnements de délivrance “hôpital” et “ambulatoire” (*voir Intro.2.11.17.*).
- Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu’en milieu hospitalier pour l’instant et apparaissent seulement dans le Répertoire dans les environnements de délivrance “hôpital” et “ambulatoire” (*voir Intro.2.11.17.*).

En pointant le curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez afficher le ticket modérateur, voir si le remboursement est temporaire (art. 111) et si la spécialité est incluse dans le forfait hospitalier.
Dans le Répertoire, la lettre qui indique la catégorie de remboursement peut être:

- précédée du **signe** ▶: remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. uniquement après autorisation du médecin-conseil de l’organisme assureur (contrôle *a priori*). **Note** : pour certaines spécialités marquées du symbole ▶, le remboursement est possible sans autorisation préalable (le « régime du tiers payant ») : pour ces spécialités, les critères de remboursement précisent ce que le médecin doit mentionner sur la prescription (par exemple, « Tiers payant applicable », « Trajet de soins Insuffisance rénale »…). Pour certaines spécialités, le tiers payant s'applique automatiquement, sauf si le médecin indique que le remboursement ne doit pas être effectué.
- suivi du **signe** ◀ : remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil, mais avec possibilité d’un contrôle *a posteriori*. Pour les spécialités reprises au chapitre II, le tiers payant s'applique automatiquement, sauf si le médecin indique que le remboursement ne doit pas être effectué.
- remplacée ou précédée par la **lettre J** ou les **lettres aJ**, information importante pour les contraceptifs et la pilule d’urgence:
  - Pour les contraceptifs:
    - La lettre J signifie qu'une intervention spéciale (qui s’élève à maximum 3 euros par mois) est prévue dans le prix pour les personnes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les personnes bénéficiaires de “l'intervention majorée”. Pour plus de détails, voir le *site web de l’INAMI*.
    - Les lettres aJ signifient que le contraceptif est gratuit pour les personnes de moins de 25 ans, et, sans limite d'âge, pour les personnes bénéficiaires de “l'intervention majorée”. Pour plus de détails, voir le site *web de l’INAMI*.

- Pour la pilule contraceptive d'urgence (auparavant appelée "pilule du lendemain"):
  - La lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale (qui s'élève à maximum 9 euros par boîte) pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site web de l'INAMI*.
  - Les lettres aJ signifient que la spécialité est gratuite pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site web de l'INAMI*.
- remplacée par la **lettre h ou** ‣h: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier (patients hospitalisés ou en soins ambulatoires à l'hôpital).
- remplacée par ‣Chr, information importante pour les pansements actifs: cela signifie qu'il y a une intervention – sous conditions – de 40% dans le prix des pansements actifs dans le cadre du soin des plaies chroniques. Pour plus de détails, voir le *site web INAMI*.

Conditions de remboursement dans le Répertoire

- Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole ▶ ou ◀. Sur le même écran se trouve un lien vers le ou les formulaires réglementaires de demande de remboursement, lorsque prévus par l'INAMI.
- Pour afficher les conditions de remboursement des médicaments U.H., sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire" (*voir Intro.2.11.17.*).
- Note: la plupart des logiciels médicaux permettent d'introduire les demandes concernant le chapitre IV ou VIII sous format électronique via CIVARS ou via leur propre module intégré pour médecins; pour la plupart des spécialités pharmaceutiques uniquement remboursées en milieu hospitalier, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

Intro 2.12. Symboles utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire

Les symboles suivants sont utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire.

Prescription (*voir aussi Intro.4.***)**

℞ Soumis à prescription

(℞) Sur prescription ou "sur demande écrite du patient"

Remboursement

a , b , c , cs , cx , Fa , Fb : pour plus d'explications sur ces catégories de remboursement, *voir Intro.5.*

▶Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. uniquement après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur (contrôle *a priori*). **Note**: pour certaines spécialités marquées du symbole ▶, le remboursement est possible sans autorisation préalable (le « régime du tiers payant ») (*voir Intro.2.11.19.*).

◀Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l'organisme assureur, mais avec contrôle *a posteriori* (*voir Intro.2.11.19.*).

J et aJ Intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et les pilules contraceptives d'urgence (*voir Intro.2.11.19.*)

h et ‣h Uniquement remboursé en milieu hospitalier (patients hospitalisés ou en soins ambulatoires à l'hôpital) (*voir Intro.2.11.19.*)

Remboursement temporaire (art. 111), reposant sur un accord entre la firme pharmaceutique et les autorités publiques. Le remboursement temporaire peut être accordé pour un maximum de 3 ans avec des prolongations possibles suite à des évaluations intermédiaires. Pour le patient, le fait qu'un médicament ne soit remboursé que temporairement n'a pas de conséquence directe, si ce n'est que le remboursement peut être interrompu.

Chr Intervention de l'INAMI – sous conditions – dans le prix des pansements actifs dans le cadre des plaies chroniques (voir *site Web INAMI*).

Médicament remboursé ayant le statut "bon marché" (pour plus d'explications, *voir Intro.5.*)

€ Médicament remboursé n'ayant pas le statut "bon marché" (pour plus d'explications, *voir Intro.5.*)

Pharmacovigilance

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables (pour plus d'explications, *voir Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel des "activités additionnelles de minimisation des risques" sont requises (pour plus d'explications, *voir Intro.6.2.1.*)

Dopage

Ⓓ Produit relevant de la liste AMA des substances interdites dans le sport (pour plus d'explications, *voir Intro.2.11.11.*)

ⓓ Produit qui n'est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage (pour plus d'explications, *voir Intro.2.11.11.*

Insuffisance rénale

Réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (pour plus d'explications, *voir Intro.2.4.*)

Réduction de la dose ou contre-indication déjà à partir d'une insuffisance rénale modérée (pour plus d'explications, *voir Intro.2.4.*)

Indisponibilité temporaire (pour plus d'explications, *voir Intro.2.11.14.*).

Importation par la firme ("dérogation") ou le grossiste (*voir Intro.2.11.15.*).

RCP et notice

Lien vers le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Dans le cas des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, ce document contient également la notice pour le public. *Voir Intro.2.11.13.*

Lien vers la notice pour le public (uniquement pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale, la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle). *Voir Intro.2.11.13.*

Divers

Vers l'affichage "par groupe"/ comparaison des prix (*voir Intro.2.11.4.*)

80+ Sélection du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: pour plus d'explications concernant les médicaments pour personnes âgées (80+), voir *https://www.cbip.be/fr/olderadultsmeds*

Intro 2.13. Abréviations utilisées dans les publications du CBIP

Le CBIP utilise notamment les abréviations suivantes dans ses publications. Certains termes sont expliqués dans *Intro.2.11.7.*

alc. = *alcoolique*	i.ventr. = *intraventriculaire*
amp. = *ampoule*	i.vésic. = *intravésical*
anti-Xa = *anti-facteur Xa*	i.vitr. = *intravitréen*

applic. = *applicateur*	laryngophar. = *laryngopharyngé*
auric. = *auriculaire*	lib. = *libération ou libéré*
bucc. = *buccal*	liq. = *liquide*
buv. = *buvable*	m = *mois*
caps. = *capsule*	max. = *maximum*
cart. = *cartouche*	médic. = *médicamenteux*
compr. = *comprimé*	modif. = *modifié*
cons. = *conservateur*	(M)U(I) = *(million) unité (internationale)*
cut. = *cutané*	nas. = *nasal*
dent. = *dentaire*	nébul. = *nébuliseur*
disp. = *dispersible*	opht. = *ophtalmique*
dos. = *dose*	or. = *oral*
efferv. = *effervescent*	orodisp. = *orodispersible*
émuls. = *émulsion*	oromuq. = *oromuqueux*
endocerv. = *endocervical*	orophar. = *oropharyngé*
endotrach. = *endotrachéobronchique*	p.artic. = *périarticulaire*
enr. = *enrobé*	past. = *pastille*
épilés. = *épilésionnel*	pdr = *poudre*
éq. = *équivalent*	p.dural. = *péridural*
flac. = *flacon*	pellic. = *pelliculé*
FTM = Formulaire Thérapeutique Magistral	perf. = *perfusion*
gastr. = *gastrique*	p.j. = *par jour*
gastro-ent. = *gastro-entéral*	p.neur. = *périneural*
gastro-résist. = *gastro-résistant*	p.odont. = *périodontal*
gél. = *gélule*	Posol. = *posologie*
gingiv. = *gingival*	ppm = *partie par million*
glob. = *globule*	prép. = *préparation*
gran. = *granulés*	press. = *pressurisé*
gtts = *gouttes*	prol. = *prolongé*
i.artér. = *intra-artériel*	RCP = *Résumé des Caractéristiques du Produit*
i.artic. = *intra-articulaire*	récip. = *récipient*
i.burs. = *intrabursal*	rect. = *rectal*
i.camér. = *intra-camérulaire*	resp. = *respiration*
i.card. = *intracardiaque*	s.c. = *sous-cutané*

i.cavern. = *intracaverneux*	s.conj. = *sous-conjonctival*
i.cistern. = *intracisternal*	séc. = *sécable*
i.derm. = *intradermique*	sem. = *semaine*
i.gland. = *intraglandulaire*	mEq = *milliéquivalent*
i.lés. = *intralésionnel*	ser. = *seringue*
i.m. = *intramusculaire*	s.muq. = *sous-muqueux*
implant. = *implantation*	sol. = *solution ou soluble*
impr. = *imprégné*	solv. = *solvant*
infiltr. = *infiltration*	SQ-Bet = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Itulazax®*
inhal. = *inhalation*	SQ-HDM = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Acarizax®*
inj. = *injectable*	SQ-T = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Grazax®*
instill. = *instillation*	SQ-U = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Alutard SQ®*
i.ocul. = *intra-oculaire*	s.rétin. = *sous-rétinienne*
i.oss. = *intra-osseux*	subling. = *sublingual*
i.périt. = *intrapéritonéal*	supp. = *suppositoire*
i.pleur. = *intrapleural*	susp. = *suspension*
i.putam. = *intraputaminal*	transderm. = *transdermique*
IR = *indice de réactivité*	TU = *unité de tuberculine*
irrig. = *irrigation*	U.H. = *usage hospitalier*
i.théc. = *intrathécal*	UFC = *unité formant colonies*
i.tumor. = *intratumoral*	UIK = *unité inactivatrice de la kallidinogénase*
i.utér. = *intra-utérin*	urétr. = *urétral*
i.v. = *intraveineux*	UT = unité de tarification (dans les tableaux comparatifs des prix)
	vag. = *vaginal*
	vg = *génome de vecteur*

Intro 3. Médicaments génériques, biosimilaires, DCI et substitution

- Le terme "**médicament générique**" a un cadre légal bien défini en Belgique. Un médicament générique doit (1) contenir le même principe actif et le même dosage par unité que le médicament de référence (c.-à-d. être chimiquement équivalent), (2) avoir la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration, et (3) avoir une biodisponibilité équivalente (c.-à-d. le même profil de concentration

plasmatique en fonction du temps) que le médicament de référence (c.-à-d. être bioéquivalent). La bioéquivalence signifie en principe qu'il y a une équivalence thérapeutique. [*Voir aussi Folia d'avril 2012*].

- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique dont « l'équivalence thérapeutique » avec le produit biologique de référence a été démontrée. L'approche classique, utilisée pour les médicaments génériques, qui consiste à démontrer l'équivalence thérapeutique par rapport au médicament de référence uniquement au moyen d'études de bioéquivalence, ne suffit pas pour les biosimilaires. La démonstration de l'équivalence **thérapeutique** entre un biosimilaire et son produit de référence repose sur des données cliniques supplémentaires, issues d'études comparatives directes, montrant l'équivalence des deux produits en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamie, efficacité et sécurité. Les médicaments biologiques ayant généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, la structure du principe actif peut présenter une certaine variabilité. Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes exigences en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général, avec une attention particulière à l'immunogénicité [*voir Folia d'avril 2014*].
- **Passage d'une spécialité à une autre** [*voir Folia d'avril 2012*]
  - Les spécialités originales et les génériques à base du même principe actif et qui ont le même dosage et la même forme galénique sont généralement interchangeables sans problèmes (passage d'une spécialité originale à un générique ou inversement, ou passage d'un générique à un autre générique). Le fait de passer d'une spécialité à une autre peut toutefois entraîner une certaine confusion chez les patients sous médication chronique, en raison par exemple du changement de dénomination, de couleur ou de goût. Lors du remplacement d'une spécialité par une autre, le médecin et le pharmacien ont un rôle important dans l'information et le suivi du patient pour s'assurer que celui-ci prenne correctement son traitement. Cela permet au patient de s'adapter à la nouvelle situation, et d'éviter qu'il ne prenne par exemple le même médicament deux fois sous des dénominations différentes.
  - **Dans certaines situations, il est préférable de ne pas passer d'une spécialité à une autre au cours d'un traitement chronique, ou de le faire très prudemment.** Cette approche est conseillée par l'AFMPS pour les médicaments suivants: médicament à marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*), médicaments oncologiques, antiépileptiques, systèmes transdermiques, produits à usage local, médicaments pour inhalation, contraceptifs oraux, mésalazine [voir *https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf* (07/07/2023)]. Ces spécialités sont signalées par la mention "NO SWITCH" au niveau du groupe.
  - **Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l'éthanol, l'aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes lors du passage d'une spécialité à une autre: il s'agit des "excipients à effet notoire"**: *voir Intro.2.11.6.*
  - Selon l'EMA, un biosimilaire est interchangeable à la fois avec le produit de référence et avec un autre biosimilaire du même produit de référence (*EMA, 19/09/2022*). Les biosimilaires d'un même produit de référence n'ayant pas fait l'objet d'une comparaison directe, il convient donc de rester vigilant quant à la possibilité d'une immunogénicité non souhaitée [*Geneesmiddelenbulletin 2022;56:101-4*].
  - L'AFMPS demande de notifier tout effet indésirable survenu lors du passage d'une spécialité à une autre (passage de la spécialité originale au générique/biosimilaire ou inversement, ou passage d'un générique/biosimilaire à un autre générique/biosimilaire): *voir Intro.6.2.1.*
- **Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)**
  - **Que mentionner sur la prescription en DCI?** Outre les données administratives habituelles, les données suivantes doivent figurer sur la prescription pour qu'elle soit valable: la Dénomination Commune Internationale du ou des principes actifs, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration, le dosage, la dose journalière et la durée du traitement en semaines et/ou en jours (avec un maximum de 3 mois) [*voir www.inami.fgov.be*].
  - La **note reprenant les règles opérationnelles pour la prescription en DCI** (07/07/2023) est disponible sur le *site de l'AFMPS*. Cette note comprend notamment la liste des médicaments pour lesquels la

prescription en DCI est déconseillée par l'AFMPS ("no DCI"), ainsi que la liste des médicaments pour lesquels il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre ("no switch"). Dans le Répertoire, ces mentions "no DCI" et "no switch" sont signalées dans les tableaux comparatifs des prix (affichage "par groupe") des spécialités concernées.
    - Pour toute prescription en DCI, le pharmacien est tenu de délivrer une spécialité appartenant au groupe des médicaments "les moins chers" (*voir Intro.5.7.*).
    - En ce qui concerne la prescription en DCI, voir aussi le *site web de l'AFMPS (Prescription en dénomination commune internationale (DCI) et substitution)* et le *site web de l'INAMI (Prescrire en DCI: règles pour le pharmacien qui exécute la prescription)*.
- **La substitution** par le pharmacien consiste à remplacer le médicament prescrit par un autre médicament contenant la même substance active ou combinaison de substances actives, ayant le même dosage, le même mode d'administration et la même fréquence d'administration. La législation belge permet au pharmacien de substituer un médicament uniquement dans deux cas de figure:
    - **Substitution en cas de prescription d'antibiotiques/antimycosiques pour un traitement aigu:** le pharmacien doit délivrer un médicament appartenant au groupe des médicaments « les moins chers » (*voir Intro.5.7.*). La substitution n'est pas permise si le prescripteur a mentionné sur la prescription une allergie à un excipient à effet notoire ou « non substituable pour raison thérapeutique ». Les raisons de l'objection thérapeutique doivent être mentionnées dans le dossier du patient. Voir aussi le *site web de l'AFMPS*.
    - **Substitution en cas d'indisponibilité temporaire d'un médicament** (symbole ⧗ dans le Répertoire): le pharmacien est autorisé à substituer un médicament temporairement indisponible sans l'accord préalable du prescripteur. **Attention !** Le pharmacien **doit avoir l'accord du prescripteur** pour les médicaments désignés par la mention **« no switch » ou « no DCI »** sur notre site web, et un suivi par le médecin est nécessaire dans ces cas-là. Pour savoir si un médicament est « no switch » ou « no DCI », voir l'affichage « par groupe » (symbole).

Intro 4. La prescription

Sans mention spécifique du prescripteur, une prescription est valable pendant précisément 3 mois à compter de la date de prescription, tant pour son exécution que pour son remboursement, qu'elle soit électronique ou papier. Le prescripteur peut, en mentionnant une "date de fin pour l'exécution" dans le champ prévu à cet effet, spécifier une durée de validité plus courte ou plus longue, mais la date de fin ne peut toutefois jamais dépasser 1 an après la date de prescription [*voir Folia d'octobre 2019*].
Un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription (exceptions: insulines, enzymes pancréatiques, ...). Dans le cas d'une prescription en DCI valable (*voir Intro.3.*), plusieurs conditionnements peuvent toutefois être remboursés par prescription, pour autant que le nombre d'unités total ne dépasse pas la durée de traitement mentionnée (maximum 3 mois).

Intro 5. Modalités de remboursement

Intro 5.1. Catégories de remboursement

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb (*site web INAMI*). La catégorie de remboursement attribuée par l'INAMI indique dans quelle mesure l'assurance obligatoire intervient dans les frais.

- La catégorie A comprend les "spécialités d'importance vitale". Depuis le 1er janvier 2026, le patient paie pour ces spécialités délivrées en officine ouverte au public une contribution personnelle (« contribution solidaire ») de 1 € (bénéficiaires de l'intervention majorée) ou de 2 € (assurés ordinaires). Auparavant, les spécialités en catégorie A étaient entièrement remboursées. *Voir Folia de décembre 2025*.
- La catégorie B comprend les "spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique". Ces

spécialités sont en grande partie remboursées. Depuis le 1er janvier 2026, le patient paie une contribution personnelle minimale (« contribution solidaire ») de 1 € (bénéficiaires de l'intervention majorée) ou de 2 € (assurés ordinaires) pour les spécialités délivrés en officine ouverte au public (*voir Folia de décembre 2025*). Le ticket modérateur des spécialités remboursées en catégorie B est soumis à un plafond (*voir Intro.5.2.*).

- Les catégories C, Cs et Cx comprennent les "médicaments destinés au traitement symptomatique". Ces spécialités ne sont que partiellement remboursées, de manière décroissante de C à Cs jusque Cx. Le ticket modérateur des spécialités remboursées en catégorie C est soumis à un plafond (*voir Intro.5.2.*).
- Les catégories Fa et Fb indiquent des médicaments pour lesquels le remboursement d'un montant forfaitaire est prévu. Pour l'instant, les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier (médicaments délivrés via la pharmacie hospitalière aux patients hospitalisés ou en soins ambulatoires à l'hôpital).

Parfois, le remboursement d'une spécialité varie en fonction de l'indication (exemple des statines, dont le remboursement varie selon que la statine est utilisée chez un patients souffrant d'hypercholestérolémie d'origine génétique ou chez un patient sans prédisposition génétique).

Pour en savoir plus sur les différents "chapitres" sous lesquels un médicament peut être remboursé, ainsi que sur le contrôle **a priori** et **a posteriori**, voir le *site web de l'INAMI*. Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole ▶ ou ◀ au niveau de la spécialité dans le Répertoire (*voir Intro.2.11.19.*).

Intro 5.2. Plafonds du ticket modérateur

L'intervention personnelle du patient (ticket modérateur) est calculée à partir de la base de remboursement au niveau ex-usine.
Le **plafond du ticket modérateur** est le **montant maximal** payé par le patient comme ticket modérateur pour un médicament remboursé en catégorie B ou C. Ces montants maximum s'appliquent aux spécialités pharmaceutiques délivrées dans une pharmacie publique ou dans un hôpital à un patient en ambulatoire. Le tableau ci-dessous reprend les plafonds du ticket modérateur en vigueur au 1er janvier 2026.

Tableau Ia. Plafonds du ticket modérateur (en vigueur au *1er janvier 2026*)

Catégorie de remboursement	Assuré ordinaire	Intervention majorée*
A	€ 2**	€ 1**
B/Fb	€ 12,80	€ 8,50
B/Fb- grands conditionnements***	€ 15,90	€ 10,50
C	€ 15,90	€ 10,50
Cs et Cx	Pas de plafond	Pas de plafond

* En ce qui concerne "l'intervention majorée", voir *le site Web de l'INAMI*

** Depuis le 1er janvier 2026, le patient paie une contribution personnelle (« contribution solidaire ») de 1 €/conditionnement (bénéficiaires de l'intervention majorée) ou de 2 €/conditionnement (assurés ordinaires) pour les médicaments remboursés en catégorie A et délivrés en officine ouverte au public. Ceci s'explique par une augmentation du ticket modérateur minimum, qui passe à au moins 1€/conditionnement pour les bénéficiaires de l'intervention majorée, et à au moins 2€/conditionnement pour les assurés ordinaires pour les médicaments remboursés en catégorie A et délivrés en officine ouverte au public. *Voir Folia de décembre 2025*.

*** Par "grand conditionnement", il faut entendre ici tout conditionnement public qui contient plus de 60 unités d'utilisation. Par "unité d'utilisation", on entend l'unidose, ou en cas de multidose, l'unité standard, à

savoir 1 g, 1 ml ou 1 dose.

Intro 5.3. Maximum à facturer

Pour certaines catégories de patients (p.ex. personnes à faible revenu, malades chroniques…), le **maximum à facturer** (MàF) s'applique. Cela signifie que pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (notamment les médicaments remboursables) est limitée à un montant annuel maximal. Une fois ce plafond atteint, ces patients n'ont plus à payer une intervention personnelle pour les médicaments remboursables en catégorie A, B ou C, ni pour le vaccin contre la grippe délivré dans une officine ouverte au public. Pour plus d'informations concernant le "maximum à facturer" voir *www.inami.fgov.be* (terme de recherche: "MAF").

Intro 5.4. Remboursement de préparations magistrales

Voir **le site web de l'INAMI** pour plus de détails.

Une préparation magistrale ne peut être remboursée que si certaines **conditions** sont remplies, notamment:

- un médecin a prescrit la préparation et
- un pharmacien (ou une personne sous sa supervision) a préparé la préparation et l'a délivrée, et
- en cas d'utilisation d'une matière première, celle-ci figure sur la liste des matières premières remboursables pour les préparations magistrales (lien vers la liste « Chapitre I » via *le site web de l'INAMI*).

Les préparations magistrales **contenant une spécialité remboursable** peuvent elles aussi être remboursées, sous certaines conditions (détails via *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/kb_ar_20211123.pdf* (1/3/2026), terme de recherche « spécialités pharmaceutiques »).

Pour certaines préparations, une autorisation du médecin-conseil (chapitre IV) est nécessaire pour obtenir le remboursement (notamment des principes actifs utilisés dans le traitement des maladies rares/métaboliques, le paracétamol et d'autres analgésiques en cas de douleur chronique, voir *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_preparation_magistrale_chapitreIV.pdf* (1/1/2026)).

Les quantités maximales remboursables d'une préparation sont déterminées par **des modules**. Un module correspond à une quantité de base d'une préparation. La quantité contenue dans un module est fonction de la forme galénique. Pour chaque ordonnance, un nombre maximal de modules est remboursable par l'INAMI.

Exemples de formes galéniques avec la quantité par module et le nombre maximal de modules remboursables par ordonnance

Forme galénique	**Quantité par module**	**Nombre maximal de modules remboursables par ordonnance**
Crème, gel, pommade ou pâte	50 g	6
Préparations liquides à usage externe (par ex. lotion)	100 g	6
Préparations liquides à usage interne (par ex. sirop)	100 g	4
Gélules	10	6
Suppositoires	5	4

Pour les préparations magistrales remboursables les plus courantes bénéficiant d'un remboursement partiel, les patients paient un **ticket modérateur** fixe par module *(entamé*) (* si la quantité est inférieure à la quantité maximale*

d'un module, le module est tout de même facturé. Par exemple : 15 gélules coûteront autant que 20 gélules (2 modules dans les deux cas)).

- Pour les assurés ordinaires, le ticket modérateur s'élève à 1,30 € par module (situation au 01/01/2026).
- Pour les patients bénéficiant d'une intervention majorée, le ticket modérateur s'élève à 0,34 € par module (situation au 01/01/2026).

Certaines préparations magistrales sont intégralement remboursées.

Intro 5.5. Interventions pour les patients hospitalisés

Pour les **patients hospitalisés**, l'intervention personnelle pour les spécialités pharmaceutiques remboursables est fixée forfaitairement à € 0,62 par journée d'hospitalisation (voir *site web de l'INAMI*).

Intro 5.6. Tarification à l'unité

Pour les **patients résidant en MRPA/MRS**, les spécialités remboursables sous forme orale solide doivent obligatoirement être tarifiées à l'unité (p.ex. par comprimé) dans les pharmacies publiques. La délivrance de médicaments par unité n'est pas obligatoire. Pour le médecin, rien ne change: la prescription médicamenteuse classique reste d'application. La tarification à l'unité exige de mentionner la posologie sur la prescription ainsi que la durée du traitement [voir *site web de l'INAMI*, *Intro.2.11.4.* et *Folia d'avril 2015*].

Intro 5.7. "Prescrire bon marché" et "médicament le moins cher"

- Les règles relatives à la "prescription bon marché" et aux "médicaments les moins chers" ont été fixées par l'INAMI et ne concernent donc que les médicaments remboursés.
- Important pour le **prescripteur**: la notion de "**prescrire bon marché**". **Le prescripteur** est encouragé à **"prescrire bon marché"**. Pour ce faire, il ou elle peut soit prescrire un médicament "bon marché" (ces médicaments sont signalés dans le Répertoire par le symbole 💰), soit prescrire en DCI un médicament pour lequel le système du remboursement de référence est d'application. Pour en savoir plus: *voir site web INAMI*.
- Important pour le **pharmacien**: la notion **de « médicament le moins cher »**. Pour toute prescription en DCI (*voir Intro.3.*) ainsi que pour les antibiotiques et les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, le **pharmacien** est tenu de délivrer une spécialité appartenant au groupe de **médicament "le moin cher"**. Sur le site web du CBIP, les médicaments "les moins chers" apparaissent sur un fond vert clair. Pour plus d'infos, voir site web INAMI: chercher sur "*antibiotiques-antimycosiques-règles*" ou sur "*médicaments les moins chers*".
- **Note.** Dans le Répertoire, certains médicaments sont désignés par le symbole € : il s'agit des médicaments remboursés qui n'ont pas le statut "bon marché".

Intro 6. Bon usage des médicaments et sécurité

Nous rappelons la règle des 5 B indispensables à l'administration d'un médicament:

- le Bon patient,
- le Bon médicament,
- à la Bonne dose,
- par la Bonne voie,
- au Bon moment, selon la prescription médicale.

Note concernant les médicaments périmés (pour plus de détails, *voir Folia de décembre 2018*):

- En principe, il n'est pas autorisé d'utiliser un médicament au-delà de sa date de péremption, car on ne dispose pas de données sur la stabilité du médicament au-delà de cette date.
- Cependant, de plus en plus d'études montrent que de nombreux médicaments périmés renferment encore minimum 90% de la teneur en principe actif indiquée sur l'emballage.
- Si un médicament périmé a été employé en situation d'urgence ou par distraction, il faut pouvoir rassurer

le patient, en tenant compte de la stabilité du médicament, définie par des critères de qualité (propriétés physico-chimiques, qualité microbiologique, présence de composés de dégradation…), et de plusieurs autres aspects comme l'endroit de stockage, la forme pharmaceutique et l'emballage du médicament.
- L'utilisation de médicaments périmés à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec d'autant plus de prudence.
- Pour ce qui est des médicaments actuellement disponibles, aucun rapport concluant n'a fait état, à ce jour, d'une toxicité résultant de l'ingestion, de l'injection ou de l'application locale d'un médicament périmé [The Medical Letter 2026;68:5-7].

Intro 6.1. Ajustement posologique

La posologie de la plupart des médicaments doit être ajustée en fonction de l'individu, notamment en fonction de l'âge, des états pathologiques (insuffisance rénale et hépatique) et parfois de la prédisposition génétique. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans d'autres états pathologiques, autres que l'insuffisance rénale et hépatique, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.
Bien entendu, la posologie d'un médicament devra parfois également être ajustée en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent ou induisent le métabolisme du médicament en question: *voir Intro.6.3.* > Interactions pharmacocinétiques.

Intro 6.1.1. Âge

- **Enfants:**
  - **Pharmacocinétique** (source: *Kinderformularium*):
    - Chez les nouveau-nés, les systèmes enzymatiques sont encore immatures (faible activité du CYP450), mais se développent rapidement dans les premières semaines qui suivent la naissance. Chez les enfants entre 1 an et 6 ans, la capacité métabolique est plus importante que chez l'adulte pour certains médicaments.
    - Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est fortement réduit à la naissance (prématurés: jusqu'à 1 ml/min/1,73 m^2 , nouveau-nés à terme: 10-15 ml/min/1,73 m^2). Les valeurs adultes sont atteintes après 2,5 à 5 mois.
    - En ce qui concerne la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire, les valeurs adultes sont atteintes après 6 à 12 mois.
    - Le métabolisme du nourrisson subissant des modifications rapides au cours des premiers mois après sa naissance, des ajustements posologiques rapides peuvent s'avérer nécessaires pour éviter tout surdosage ou sous-dosage.
  - **Pharmacodynamique**: la sensibilité des organes cibles chez le jeune enfant peut être très différente de celle chez l'adulte. La réponse au médicament peut varier, mais les différences de réponse entre enfants et adultes sont peu documentées (source: *Kinderformularium*).
  - Calcul de la posologie pédiatrique:
    - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la posologie à partir de la posologie adulte.
    - Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes.
    - Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
  - La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans ce Répertoire que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge.
  - Sources pour les posologies pédiatriques: le RCP, le *kinderformularium.nl* (Pays-Bas, gratuit) et le *British National Formulary* (BNF) *for children* (Royaume-Uni, payant).

- *Personnes âgées:*
  - La sensibilité des organes cibles se modifie; le plus souvent elle augmente. Les personnes âgées ont plus de difficultés à compenser une homéostasie perturbée, ce qui les rend plus sensibles par exemple à l'hypotension orthostatique, aux troubles électrolytiques ou à l'hypoglycémie.
  - Le devenir des médicaments est aussi modifié chez les personnes âgées: pour bon nombre de médicaments, le métabolisme est ralenti (ce qui ne devient généralement cliniquement pertinent qu'en présence d'une cirrhose), mais c'est la diminution de l'excrétion rénale qui est la plus importante (*voir Intro.6.1.2.*).

Intro 6.1.2. Insuffisance rénale

- Chez les patients en insuffisance rénale, des variations pharmacocinétiques peuvent survenir, et la sensibilité des organes cibles peut être modifiée.
- Il faut surtout être attentif à la **diminution de l'excrétion rénale des médicaments.** Il peut en résulter une toxicité accrue, surtout si le médicament (ou son ou ses métabolites actifs) est entièrement ou fortement excrété dans l'urine et qu'il a une marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*).
- Il est important de prendre en compte la fonction rénale lors du choix d'un médicament et au moment de déterminer la posologie d'un médicament (en particulier un médicament à élimination rénale prédominante). Le Geneesmiddelenbulletin a publié un article de synthèse sur le traitement médicamenteux en cas de fonction rénale réduite (*Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*).
- Mesurer la fonction rénale [La Revue Prescrire 2020:40:515-21; *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*]
  - Il existe plusieurs formules pour estimer la fonction rénale, telles que la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
    - La formule Cockroft et Gault, qui était classiquement utilisée, est aujourd'hui abandonnée.
    - La formule CKD-EPI est de plus en plus utilisée.
  - Les formules se basent notamment sur la créatininémie. Chez les personnes âgées, la masse musculaire, et donc la production de créatinine, est diminuée, de sorte que la créatininémie peut être faussement normale même en cas de diminution physiologique de la fonction rénale. C'est pourquoi les formules sont ajustées sur l'âge.
  - Les formules ont toutes leurs limites.
- **Dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale**
  - de "**légère**" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 60 et 90 ml/min/1,73m^2.
  - de "**modérée**" lorsque le DFGe se situe entre 30 et 60 ml/min /1,73m^2.
  - de "**sévère**" lorsque le DFGe se situe entre 15 et 30 ml/min/1,73m^2.
  - Lorsque le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1,73m2, on parle d'insuffisance rénale terminale ou "*end-stage renal disease*" (ESRD).
- Pour les symboles des reins affichés au niveau des spécialités dans le Répertoire, et concernant la mention d'une contre-indication ou de la nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale, *voir Intro.2.4.* et *Intro.2.9.*

Intro 6.1.3. Insuffisance hépatique

- En cas d'atteinte hépatique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament peuvent être modifiées, mais dans une proportion difficile à prévoir. Le foie a une grande capacité de réserve à métaboliser les médicaments, et on suppose qu'un ajustement des doses n'est nécessaire que lorsque la maladie hépatique chronique a évolué vers une cirrhose.
- Parmi les modifications pharmacocinétiques importantes dues à la cirrhose, on compte une diminution de l'effet de premier passage et une augmentation de la demi-vie due à une diminution de l'activité enzymatique hépatique. La cirrhose est en outre associée à une hypoalbuminémie et une augmentation

du volume de distribution suite à un œdème. Souvent, les patients atteints de cirrhose présentent également un certain degré d'insuffisance rénale (*voir Intro.6.1.2.*).

- Les patients atteints de cirrhose sont souvent plus sensibles aux effets indésirables, tels que les troubles de la fonction rénale dus aux AINS ou les effets sédatifs dus aux opioïdes et aux substances psychotropes.
- Certains médicaments sont des prodrogues et sont métabolisés dans le foie en une molécule active; ils peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'atteinte hépatique sévère.
- Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du RCP ou dans le chapitre "*Levercirrose*" des *Commentaren Medicatiebewaking*: *voir Intro.2.4.*. Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme « sûr » en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est explicitement signalé dans notre rubrique "Contre-indications": *voir Intro.2.4.*

Intro 6.1.4. Prédisposition génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de certains médicaments, mais aussi au niveau de protéines de transport et de récepteurs impliqués dans l'interaction d'un médicament avec un organe cible.
- En ce qui concerne les variations génétiques au niveau des enzymes qui peuvent influencer le métabolisme et donc la réponse à un médicament, c'est surtout le polymorphisme génétique au niveau de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (entre autres le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19, *voir Intro.6.3.*) qui est bien connu [*voir Folia d'août 2003 et décembre 2006*].
- Des variations génétiques au niveau des protéines de transport (telles que la P-gp) ont été décrites, mais la pertinence clinique de ces variations reste incertaine, sauf pour l'OATP1B1, une protéine de transport qui intervient dans l'absorption hépatique des statines. En particulier avec la simvastatine, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru de myopathie ont été observés chez les personnes présentant une fonction réduite de l'OATP1B1.
- Des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'effets indésirables dus à certains médicaments [*voir Folia de février 2009*].

Intro 6.1.5. Suivi des concentrations plasmatiques (STP)

- Le suivi ou la détermination de la concentration plasmatique, ou sanguine dans certains cas, d'un médicament (Suivi Thérapeutique Pharmacologique ou STP) peut être utile lorsque chacune des conditions suivantes est remplie:
  - il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite;
  - la pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle ou est fortement influencée par des états pathologiques ou des interactions;
  - il existe une bonne corrélation entre la concentration, d'une part, et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part;
  - il n'y a pas de moyen simple de mesurer l'effet.
- Le STP permet d'ajuster la posologie en fonction du patient, et peut être un outil pour évaluer notamment l'observance du traitement ou les interactions médicamenteuses.
- Pour certains médicaments, par exemple les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le mycophénolate, le sirolimus et le tacrolimus, les concentrations recherchées varient en fonction de l'âge, de l'indication et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments.
- Le Répertoire mentionne la valeur des concentrations plasmatiques thérapeutiques de la digoxine, du lithium, de la théophylline et de certains antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne et acide valproïque). La détermination de la concentration plasmatique (ou sanguine dans certains cas) peut également s'avérer utile pour d'autres médicaments, tels que par exemple l'adalimumab, les aminoglycosides, les glycopeptides, l'infliximab, la lamotrigine, le méthotrexate et le

voriconazole.

- Pour l'interprétation des concentrations plasmatiques ou sanguines, une concertation avec le biologiste clinicien est souvent souhaitable.

Intro 6.2. Effets indésirables

- Bon nombre d'effets indésirables liés aux médicaments sont souvent sans gravité, mais des réactions très graves, pouvant être fatales, sont possibles. Certains effets indésirables sont prévisibles à partir des propriétés pharmacologiques du médicament ou de la classe de médicaments; ils sont généralement dose-dépendants. D'autres effets indésirables ne sont pas prévisibles ("idiosyncrasiques"), étant souvent d'origine immunologique ou génétique; parfois, le mécanisme de survenue n'est pas connu.
- Seuls les principaux effets indésirables (fréquents ou graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, en s'appuyant sur le RCP et le Martindale comme sources principales (*voir Intro.2.5.*); pour plus de détails, les RCP ou des ouvrages spécialisés doivent être consultés.
- Pour certains médicaments, la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible: ce sont **des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite**. Même une légère augmentation des concentrations plasmatiques, par exemple en raison d'une interaction, peut provoquer des effets indésirables potentiellement fatals. Il s'agit des médicaments suivants.
  - Les médicaments figurant sur la liste des "médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite" de l'AFMPS: aminoglycosides, certains antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol), certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, primidone, acide valproïque), clozapine, colchicine, digoxine et métildigoxine, certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus et tacrolimus), lévothyroxine, lithium, théophylline et les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine) [voir *https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf (version 07/07/2023)*]. Pour ces médicaments, il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre sans prendre de précautions (mention « no switch » dans les tableaux comparatifs de prix (affichage "par groupe")).
  - Les médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables graves: les antiépileptiques autres que ceux mentionnés dans la liste de l'AFMPS (voir ci-dessus), les immunosuppresseurs et les antiarythmiques, les antitumoraux, les opioïdes, les anticoagulants oraux directs (AOD), les insulines, les glinides et les sulfamidés hypoglycémiants (sulfonylurées), ainsi que les médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.

Intro 6.2.1. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, c.-à-d. la détection d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, est nécessaire étant donné que le profil d'innocuité du médicament n'est généralement pas suffisamment connu au moment de sa commercialisation.

- **La notification spontanée d'effets indésirables:** *voir Folia de septembre 2020* et le *e-learning "Notification d'effets indésirables" dans l'Auditorium.*
  - Les notifications spontanées à un centre de pharmacovigilance sont essentielles pour détecter les « signaux » d'effets indésirables à un stade précoce. Un « signal» est une information sur un événement indésirable nouveau ou peu documenté qui a été associé à un médicament et qui exige des recherches supplémentaires, notamment pour en déterminer la causalité, la fréquence et les groupes à risque.
  - Ces signaux peuvent conduire à des mesures qui doivent garantir une utilisation plus sûre du médicament. En Belgique, un système de notification spontanée est géré par le Centre de Pharmacovigilance (la division "Vigilance") de l'AFMPS.
  - **Que notifier?**
    - Réactions graves: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une

hospitalisation ou une prolongation de celle-ci ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité significative ; anomalie congénitale.
    - Réactions inattendues: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspondent pas à ce qui est mentionné dans le RCP du médicament.
    - Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution sont inattendues.
    - Réactions survenues dans des situations particulières: après administration du médicament à des groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées; après administration de vaccins; lors du passage d'un médicament "original" à un médicament "générique" ou inversement; après administration d'un médicament soumis à une surveillance particulière (signalé par le symbole ▼ , voir ci-dessous) et en cas d'usage "inapproprié" ou "*off-label*".
    - "Erreurs médicamenteuses": il s'agit d'erreurs non intentionnelles qui causent - ou sont susceptibles de causer - un préjudice au patient. Il s'agit le plus souvent d'erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament.
  - **Comment notifier?**
    - Aller sur *www.afmps.be/fr/effet_indesirable* pour notifier toute suspicion d'effet indésirable et pour notifier les erreurs médicamenteuses **avec** effet indésirable.
    - Adresser un courriel à medication-errors@fagg.be pour notifier les erreurs médicamenteuses **sans** effet indésirable.
  - **Qui peut notifier?** Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.
- Les **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** sont des courriers envoyés directement aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels et des mesures pour limiter ces risques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS. Les DHPC peuvent être consultées sur le *site web de l'AFMPS*, et sont annoncées dans la newsletter du CBIP (le « Weekly Folia »).
- **Le symbole "triangle noir"** (▼) attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Ce symbole est attribué au niveau européen aux médicaments autorisés selon la « procédure nationale » et « centralisée » (voir le site web de l'EMA : *Medicines under additional monitoring* et *List of medicines under additional monitoring*). Il s'agit des spécialités à base d'un nouveau principe actif, des nouveaux médicaments biologiques, des médicaments enregistrés sous certaines conditions ou dans des circonstances exceptionnelles, et des médicaments pour lesquels des études d'innocuité sont exigées au fabricant. Le Centre de Pharmacovigilance suit ces médicaments de près. En cas de suspicion d'effet indésirable avec ces médicaments, il est très important de le notifier, même en cas de doute quant à la relation de causalité Les spécialités conservent le symbole en principe pendant 5 ans, mais ce délai peut être prolongé. Le symbole figure dans le RCP et la notice des spécialités concernées, et est également repris dans le Répertoire au niveau des spécialités concernées. Pour la liste mise à jour mensuellement des médicaments affichant ce symbole, voir le *site web de l'AFMPS* ou la page « *Notifier des effets indésirables* » sur notre site.
- Le symbole ▼ attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet de **Risk Minimization Activities (RMA)**. Il s'agit d'activités additionnelles de minimisation des risques, telles que du matériel éducatif et des brochures, imposées par l'autorité qui octroie l'AMM [pour plus de détails, *voir Folia de mars 2015*]. En cliquant sur ce symbole, on accède au site web de l'AFMPS où on peut télécharger les documents relatifs aux spécialités concernées.
- Les effets indésirables des médicaments font partie des aspects généralement abordés dans nos articles Folia. Les articles Folia qui se concentrent spécifiquement sur ce sujet sont classés sous la rubrique « Pharmacovigilance ».

Intro 6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Voir Folia de septembre 2024.

Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires dont l'issue peut être fatale. Elles sont généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG). C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. Pour interpréter l'intervalle QT, il faut tenir compte de la fréquence cardiaque. Pour ce faire, on utilise l'intervalle QT corrigé (QTc), qui est la valeur corrigée à une fréquence cardiaque de 60 battements par minutes. Ces valeurs sont généralement calculées automatiquement. *On parle d'un intervalle QT long lorsque la* **valeur du QTc est > 450 ms (homme) ou > 460 ms (femme)**.

- **Situations et facteurs de risque de torsades de pointes**
  - Le lien entre un allongement de l'intervalle QT à l'ECG et l'apparition d'une arythmie est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque ou dans certaines situations à risque.
  - **Situations à risque:**
    - prise simultanée de deux médicaments allongeant l'intervalle QT,
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui inhibe son métabolisme,
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les β-bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant.
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium).
  - **Les facteurs de risque sont:**
    - âge > 65 ans
    - sexe féminin
    - cardiopathies (insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré),
    - troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et, dans une moindre mesure, hypocalcémie). Il est important de rappeler que ces troubles électrolytiques peuvent être liés à la prise de médicaments (diurétiques, laxatifs…) ou à des diarrhées, des vomissements ou une affection hépatique ou rénale)
    - maladie thyroïdienne
    - syndrome du QT long congénital ou **antécédents** familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.
- *Médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT : comment ces médicaments sont-ils définis dans le Répertoire ?*
  - Dans le *Tableau Ib.* figurent les médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes.
  - La liste se base principalement sur la liste "*Known risk of Tdp*" sur le site web de *CredibleMeds®* (*www.crediblemeds.org*) ainsi que sur la liste "High risk" dans *Stockley's Drug Interactions*; pour les médicaments portant le symbole ▼, ainsi que pour les médicaments spécifiques au marché belge, le RCP est utilisé.
  - Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair.
  - Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT.
  - Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de

l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.

- Le groupe de recherche indépendant à l'origine de CredibleMeds® a développé un outil d'aide à la décision en ligne pour l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients individuels: MedSafety Scan® (*www.medsafetyscan.org*). En fonction des caractéristiques du patient et de la liste de médicaments du patient, l'outil fait une estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ce patient. En plus d'estimer le risque d'un allongement de l'intervalle QT, l'outil identifie également les médicaments et les interactions médicamenteuses qui contribuent à ce risque. Des actions sont ensuite également proposées, permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Tableau Ib. Médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (liste non exhaustive)

1.2.3.: ivabradine *1.2.4.*: ranolazine. *1.8.*: plusieurs antiarythmiques, surtout le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque rarement des torsades de pointes.
3.4.1.: dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour) *3.4.2.*: ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes $5HT_3$.
5.6.2.: terlipressine
8.3.: méthadone
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindol, le sulpiride, l'halopéridol à doses élevées *10.3.*: citalopram, escitalopram *10.4.*: guanfacine, pitolisant *10.11.1.*: donépézil; risque potentiel pour la galantamine et la rivastigmine
11.1.2.: érythromycine (surtout par voie i.v.), azithromycine, clarithromycine *11.1.5.*: ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine *11.1.8.5.*: bédaquiline *11.2.3.*: fluconazole; risque potentiel pour l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole *11.3.2.*: artéméther + luméfantrine, quinine *11.3.4.*: pentamidine *11.4.4.*: risque potentiel pour l'atazanavir, le fostemsavir, le lopinavir, la rilpivirine et les associations de ces substances
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatine *13.2.1.*: inotuzumab ozogamicine *13.2.3.*: bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidénib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib *13.6.*: anagrélide, arsenic trioxyde
18.1.1.: propofol
20.2.: bérotralstat

Intro 6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques

- **Quels sont les "effets indésirables anticholinergiques"?**
  - **Effets indésirables périphériques aigus:** principalement sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires à long terme); sécheresse oculaire, mydriase et troubles de l'accommodation; diminution de la sudation; nausées et vomissements, constipation; rétention urinaire; rarement tachycardie et arythmies.
  - **Effets indésirables centraux aigus:** difficultés de concentration, sédation; agitation, hallucinations; délire.
  - Selon certaines données, un **traitement prolongé par des anticholinergiques chez des personnes âgées en bonne santé cognitive** fait plus que doubler **le risque de déclin cognitif ou de démence.** Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet d'un traitement prolongé par anticholinergiques chez les personnes âgées dont la cognition est déjà réduite. Pour plus de détails, *voir Folia de novembre 2024*.
- **Quels sont les médicaments concernés? ***
  - Certains médicaments sont classés dans ce Répertoire comme "anticholinergiques" (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché avec ces médicaments repose sur leurs propriétés anticholinergiques. Il s'agit des médicaments suivants:
    - bromhydrate de butylhyoscine (butylscopolamine) dans les crampes abdominales (très rarement effets indésirables anticholinergiques centraux) ;
    - anticholinergiques dans les troubles de la fonction vésicale: darifénacine, fésotérodine, oxybutynine (surtout par voie orale), solifénacine, toltérodine ;
    - anticholinergiques inhalés dans l'asthme et la BPCO (peu d'effets indésirables anticholinergiques systémiques) ;
    - anticholinergiques dans la maladie de Parkinson: bipéridène, procyclidine, trihexyphénidyle,
    - certains mydriatiques et cycloplégiques,
    - atropine.
  - Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout des médicaments suivants :
    - certains antidépresseurs: antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, imipramine, mélitracène, nortriptyline) et paroxétine (ISRS);
    - certains antihistaminiques H_1: chlorphénamine, diphenhydramine, diménhydrinate, doxylamine, hydroxyzine et méclozine;
    - certains antipsychotiques: surtout les phénothiazines lévomépromazine et prothipendyl, et les antipsychotiques atypiques clozapine, olanzapine, quétiapine; dans une moindre mesure, le pimozide;
    - également (dans une moindre mesure): carbamazépine et oxcarbazépine.
  - ***sources:** *Duran et al (2013)*, Martindale, *outil GheOP3S (version 2; tableau A)*, *échelle Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB).
- **Contre-indications des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques**: (facteurs de risque de) glaucome à angle fermé; œsophagite par reflux, hypertrophie prostatique, atonie intestinale, iléus paralytique, colite ulcéreuse sévère, myasthénie grave.
- La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables anticholinergiques; une diminution de la dose peut être indiquée et l'association de différentes substances ayant un effet anticholinergique doit être évitée. Autres situations à risque: hyperthermie, sténose du pylore, tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), hypertension artérielle et infarctus aigu du myocarde. Une sédation exagérée peut se manifester en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.

Intro 6.2.4. Syndrome sérotoninergique

- Nous résumons ici quelques points essentiels. Pour plus de détails, voir les *Folia de novembre 2025* pour notre **article consacré au syndrome sérotoninergique.**
- **Le syndrome sérotoninergique résulte d'un** *excès d'activité de la sérotonine* **dans le système nerveux. Il est potentiellement grave, mais des formes plus légères existent également. Les manifestations peuvent être très diverses.**
- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante:
  - troubles neuromusculaires: clonies (contractions musculaires rythmiques et répétées; signe le plus fréquent), hyperréflexie, myoclonies, tremblements, hypertonie/rigidité,
  - dysfonctionnement du système autonome: hypersudation, diarrhée, hyperthermie, frissons, tachycardie, et
  - altération des facultés mentales: agitation, anxiété, confusion, manie.
- La clonie est la principale caractéristique diagnostique, après l'agitation et la transpiration excessive.
- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de **deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques**, qui augmentent la concentration de sérotonine dans le cerveau via un mécanisme différent. Les cas potentiellement mortels ont principalement été décrits avec l'association IMAO + ISRS. Le syndrome sérotoninergique peut également se produire **au début d'un traitement par un médicament sérotoninergique suivant de trop près l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique.**
- Le syndrome sérotoninergique se manifeste habituellement **dans les 24 heures, voire le plus souvent dans les 6 heures, qui suivent le début d'un traitement par un médicament sérotoninergique, un changement de dose ou un surdosage.**
- **L'arrêt rapide du médicament responsable** est extrêmement important. Dans les cas de syndrome sérotoninergique modérément sévère, il est recommandé de garder le patient au moins 6 heures en observation à l'hôpital. **Un syndrome sérotoninergique sévère constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital.**
- **Les principaux médicaments sérotoninergiques* sont:**
  - amphétamines: dexamphétamine, lisdexamfétamine
  - les antidépresseurs suivants:
    - les ISRS (citalopram, ecitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
    - les IRSN (duloxétine, venlafaxine)
    - certains ATC: clomipramine, imipramine
    - vortioxétine
    - millepertuis (*Hypericum perforatum*)
    - trazodone
    - les IMAO suivants: phénelzine et moclobémide
  - la chlorphénamine
  - la dapoxétine (ISRS)
  - le dextrométorphane
  - le linézolide (inhibiteur de la MAO)
  - bleu de méthylène (inhibiteur de la MAO)
  - les opioïdes suivants: fentanyl, méthadone, péthidine, tramadol
  - drogues: la cocaïne, ecstasy.
- **Autres médicaments pour lesquels un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées*:**
  - les antidépresseurs suivants:
    - les ATC suivants: amitriptyline, dosulépine, nortriptyline, mélitracène (attention: les autres ATC sont mentionnés parmi les « principaux médicaments sérotoninergiques »)
    - la bupropione

- la mirtazapine
- le lithium
- les inhibiteurs de la MAO-B utilisés dans la maladie de Parkinson: sélégiline, rasagiline et safinamide (note: la sélégiline perd sa sélectivité à des doses > 10 mg par jour)
- le méthylphénidate
- les opioïdes suivants: buprénorphine, codéine, morphine, oxycodone et tapentadol (attention: certains opioïdes sont mentionnées parmi les « principaux médicaments sérotoninergiques »)
- les triptans

*** source :** *Stockley Drug Interactions* (tableau 36.3.).

Intro 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- *Voir Folia de février 2008 et Folia d'avril 2021*.
- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Ce syndrome a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium, et en cas d'arrêt brutal de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de la COMT.
- Le risque est plus élevé au début du traitement, après une augmentation de la dose ou en cas d'usage de doses élevées administrées par voie parentérale. Parmi les facteurs de risque, on compte entre autres la déshydratation et des antécédents du syndrome malin des antipsychotiques.
- Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose, nécessitant des soins intensifs de soutien.

Intro 6.2.6. Réactions cutanées graves aux médicaments

- Pour plus de détails, notamment concernant les médicaments les plus fréquemment impliqués, *voir Folia de mai 2021*.
- Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell), le syndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont les principaux types de **réactions cutanées graves aux médicaments**. Celles-ci peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire engager le pronostic vital.
- Les **mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës, et pour éviter les effets à long terme** sont: reconnaître rapidement le problème, identifier et arrêter le médicament suspect, et ne plus jamais administrer le médicament suspecté. **Une réaction cutanée grave aux médicaments nécessite une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital.**
- Le **SSJ** et la **NET** sont des variantes de nécrolyse épidermique (décollement cutané affectant < 10% de la surface corporelle pour le SSJ, > 30 % pour la NET). Les réactions cutanées sont fréquemment précédées d'une détérioration de l'état général, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de symptômes près des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, et de douleurs cutanées.
- Le **syndrome DRESS** comprend des symptômes cliniques hétérogènes, consistant en des atteintes d'organes (en particulier le foie), s'accompagnant éventuellement de réactions cutanées et d'anomalies biologiques. La phase prodromique (avec fièvre, lymphadénopathie, symptômes de type grippal, sensation de brûlure, démangeaisons) peut survenir jusqu'à 2 semaines avant les réactions cutanées.
- La **PEAG** est caractérisée par de nombreuses petites pustules stériles, principalement non folliculaires. Les réactions cutanées surviennent simultanément à une forte fièvre et une leucocytose.

Intro 6.2.7. Hyperkaliémie

Voir aussi les Folia d'avril 2010.

- L'hyperkaliémie (concentration sérique de potassium ou K^+ > 5,5 mmol/l) peut provoquer des problèmes cardiaques graves (allant jusqu'à des arythmies ventriculaires) et des problèmes neuromusculaires (faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie).
- L'hyperkaliémie sévère (K^+ > 6,5 mmol/l, ou K^+ > 6,0 mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG) est une situation potentiellement fatale nécessitant une prise en charge immédiate en milieu hospitalier, sous monitoring cardiaque.
- Lorsque la fonction rénale est normale, le potassium excédentaire est facilement éliminé. L'hyperkaliémie est le plus souvent due à la conjonction de plusieurs facteurs parmi lesquels les plus importants sont l'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de certains médicaments.
- Les groupes de médicaments pouvant causer une hyperkaliémie sont entre autres: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans (y compris le complexe sacubitril/valsartan), les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques, les héparines, les AINS. Par ailleurs, les médicaments suivants peuvent également être associés à une hyperkaliémie: la ciclosporine, la drospirénone, les érythropoïétines, le tacrolimus et le triméthoprime. Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés chez les patients présentant une hyperkaliémie pré-existante. Certains médicaments contiennent des sels de potassium (p.ex. Eziclen® contient du sulfate de potassium, Gaviscon Advance Munt® du bicarbonate de potassium, Uralyt U® du citrate de potassium).
- Les suppléments potassiques et les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutes les spécialités de ces groupes sont assorties du symbole ou (*voir Intro.2.4.*).
- La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments cités ci-dessus (p.ex. la spironolactone à faible dose en association à un IECA dans l'insuffisance cardiaque). Il faut éviter d'utiliser concomitamment des suppléments potassiques et des diurétiques d'épargne potassique.

Intro 6.2.8. Convulsions et crises d'épilepsie provoquées par des médicaments

- Parmi les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions et des crises d'épilepsie, on compte notamment les antidépresseurs (ATC et apparentés, ISRS), les antipsychotiques (plus fréquemment avec la clozapine), la bupropione, les médicaments du TDAH et de la narcolepsie, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroît lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients ayant une consommation abusive d'alcool, ces médicaments peuvent renforcer le risque de convulsions en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool.
- La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des convulsions peuvent également survenir en cas d'hypoglycémie liée à des antidiabétiques.
- Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des convulsions lorsque leur usage chronique est soudainement arrêté, on compte notamment les benzodiazépines, les Z-drugs, les barbituriques.

Intro 6.2.9. Crises de porphyrie provoquées par des médicaments

- Certains médicaments peuvent provoquer une crise de porphyrie aiguë (avec des symptômes abdominaux sévères, des douleurs, des convulsions ...). La porphyrie regroupe des affections reposant sur un trouble de la biosynthèse de l'hème, un constituant important de l'hémoglobine et d'autres protéines telles les enzymes du cytochrome P450.
- Beaucoup de médicaments ne sont pas sans risque chez les patients atteints de porphyrie. Il s'agit par exemple des inducteurs puissants du cytochrome P450 qui stimulent la synthèse de l'hème défectueux au niveau du foie (p.ex. les barbituriques, la phénytoïne). Pour d'autres médicaments, on ne connaît pas le mécanisme à l'origine de la crise aiguë de porphyrie.

- Etant donné la rareté de cette affection et les informations contradictoires dans la littérature, la porphyrie n'est mentionnée pour aucun médicament comme contre-indication dans le Répertoire. Pour obtenir des informations sur la porphyrie, vous pouvez consulter le site web *International Porphria Network (IPNET)*. Ce site *renvoie à la base de données norvégienne* pour plus d'informations sur les médicaments et la porphyrie hépatique aiguë.

Intro 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

Voir aussi dans les Folia april 2021 notre article sur les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse.

- Des symptômes extrapyramidaux ont surtout été décrits avec les antipsychotiques (moins avec les antipsychotiques atypiques) et avec les gastroprocinétiques. Des symptômes extrapyramidaux ont également été décrits avec la cinnarizine.
- Principaux **symptômes extrapyramidaux aigus**:
  - dystonie: augmentation persistante ou intermittente du tonus musculaire, résultant dans des mouvements répétés de rotation ou de torsion, p.ex. au niveau des paupières ou de la nuque;
  - acathisie: agitation motrice continue et involontaire;
  - parkinsonisme: syndrome hypokinétique-hypertonique.
- Une **dyskinésie tardive** peut apparaître après des mois, voire des années d'utilisation. La dyskinésie tardive se caractérise par des mouvements anormaux du visage et de la bouche (dyskinésies oro-bucco-linguales), parfois aussi des membres. Dans les cas graves, des troubles de la parole, des difficultés à manger, à avaler ou à respirer peuvent apparaître. La dyskinésie tardive est souvent invalidante et stigmatisante, et parfois irréversible. En ce qui concerne la dyskinésie tardive due aux antipsychotiques chez l'enfant, *voir Folia de février 2026*.
- L'administration d'un anticholinergique permet d'améliorer les symptômes de dystonie. Dans le traitement des autres symptômes extrapyramidaux, le recours aux anticholinergiques est cependant très peu documenté.
- Les enfants et les personnes âgées présentent un plus grand risque de symptômes extrapyramidaux.

Intro 6.2.11. Hémolyse due à un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

- Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (favisme) est une maladie héréditaire causée par une anomalie (mutation) du gène G6PD. Ce déficit augmente la sensibilité des globules rouges aux dommages oxydatifs induits par des médicaments, avec risque de survenue d'hémolyse et d'anémie. Il existe de nombreuses variantes du déficit en G6PD, dont les manifestations cliniques sont variables.
- L'incidence du déficit en G6PD est faible parmi les populations autochtones des pays d'Europe du Nord (0,1 %), mais elle est plus élevée notamment en Afrique subsaharienne (8 %; variant de 3 à 23 %).
- Quels sont les médicaments concernés? (Source : *Commentaren Geneesmiddelenbewaking*, dernière consulation le 04/04/2025)
  - **Un certain nombre de médicaments doivent être évités, en raison du risque d'hémolyse, dans toutes les formes de déficit en G6PD**: bleu de méthylène, rasburicase, sulfadiazine argentique (crème). Ceci est mentionné dans le Répertoire, soit dans la rubrique "Contre-indications" (lorsque le déficit en G6PD figure parmi les contre-indications dans le RCP), soit dans la rubrique « Précautions particulières » (lorsque le déficit en G6PD n'est pas repris comme contre-indication dans le RCP).
  - **D'autres médicaments sont seulement à éviter en cas de déficit en G6PD associé à une anémie hémolytique chronique, mais peuvent toutefois être administrés à doses thérapeutiques dans les variantes moins sévères**: acide acétylsalicylique, acide ascorbique (vitamine C), les quinolones, co-trimoxazole, phytoménadione (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracétamol, sulfasalazine, thiamphénicol. Ceci est mentionné dans les rubriques "Effets indésirables" et "Précautions particulières" du médicament dans le Répertoire.
  - Les gouttes oculaires au chloramphénicol sont à éviter chez les patients atteints d'un déficit en G6PD, en raison de l'augmentation possible du risque de cataracte.

Intro 6.3. Interactions des médicaments

- Sont mentionnés ici les principes généraux concernant les interactions médicamenteuses. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.8*.
- Voir aussi les modules e-learning
  - *Interactions - (pas) si simples?*
  - *Interactions - les 'usual suspects'*
  - *Prise en charge des interactions dans la pratique*.
- L'effet d'un médicament peut être influencé par d'autres médicaments mais il peut aussi être influencé par l'alimentation, l'alcool et la fumée de cigarette.
  - Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, voir les *Folia de mars 2017*.
  - Pour plus d'informations sur les moments de prise des médicaments par rapport aux repas, voir notre série d'articles « Chaque médicament au bon moment » dans les *Folia de décembre 2023* (Partie 1 : (le matin) à jeun), les *Folia d'avril 2024* (Partie 2 : lors des repas) et les *Folia de juin 2024* (Partie 3 : à distance des repas), ainsi que notre *Folia Quiz « Chaque médicament au bon moment »*.
- L'administration de plusieurs médicaments est souvent utile, et parfois nécessaire pour obtenir un effet additif (par exemple dans l'hypertension). Parfois, une interaction est souhaitée et les médicaments sont combinés dans une association fixe, un médicament inhibant le métabolisme de l'autre (exemples: lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, nirmatrelvir + ritonavir (un inhibiteur du CYP3A4), elvitégravir ou darunavir + cobicistat (un inhibiteur du CYP3A4)).
- L'administration de deux ou plusieurs médicaments, et en particulier la polymédication, peuvent toutefois entraîner des interactions indésirables ou entraver l'observance thérapeutique. Nous nous intéressons ci-dessous surtout aux interactions indésirables dont la pertinence clinique est estimée en fonction de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. **Il est souvent difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction**, la variabilité interindividuelle étant importante. En outre, la survenue d'interactions, ainsi que le degré de sévérité des interactions, sont fortement influencés par d'autres facteurs tels que les pathologies sous-jacentes, l'âge, la prédisposition génétique, les traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée d'utilisation.
- L'association de médicaments qui présentent des interactions doit toujours faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. L'administration concomitante constitue rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois un ajustement de la posologie. Il faut être particulièrement prudent lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Lorsque l'impact peut être cliniquement significatif, la meilleure option consiste souvent à utiliser un médicament alternatif ou à arrêter (temporairement) un médicament moins nécessaire.
- Pour certains groupes de médicaments très spécialisés présentant une très forte probabilité d'interactions, il existe des sites Web utiles et libres d'accès:
  - concernant les médicaments contre le VIH *www.hiv-druginteractions.org*,
  - concernant les médicaments contre l'hépatite B et C *www.hep-druginteractions.org*,
  - concernant les antitumoraux *https://www.cancer-druginteractions.org* (n'est plus mis à jour depuis juin 2022),
  - concernant les médicaments utilisés dans la COVID-19 *https://www.covid19-druginteractions.org/*

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée, probablement parce que contrairement aux interactions pharmacocinétiques, elles ne peuvent pas être détectées par mesure des concentrations plasmatiques.

Interactions pharmacodynamiques

- On parle d'interactions pharmacodynamiques lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments avec des aliments ou de l'alcool p.ex., entraîne une **modification de la réponse, sans que les concentrations des médicaments concernés ne soient modifiées dans l'organisme**.
- Les effets des médicaments peuvent être potentialisés ou inhibés par d'autres médicaments. Il s'agit p.ex.

d'une compétition au niveau d'un récepteur (un agoniste et un antagoniste), de l'action de plusieurs médicaments sur un même organe cible (p.ex. le cerveau, entraînant une sédation excessive), ou de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (p.ex. en perturbant l'homéostasie cardio-vasculaire ou le processus normal de coagulation).

- Les interactions pharmacodynamiques sont souvent un effet de classe, alors que les interactions pharmacocinétiques sont plus souvent spécifiques à un médicament en particulier.
- Comme pour les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*).

Interactions pharmacocinétiques

- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. On parle **d'interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament (le "médicament cible") est modifiée dans l'organisme** par un autre médicament ou p.ex. par l'alimentation ou par l'alcool.
- **La modification de la concentration d'un médicament dans l'organisme n'entraîne pas nécessairement une modification significative de la réponse clinique** et les modifications mineures des concentrations seront souvent sans conséquences.
- **L'augmentation de la concentration** d'un médicament a évidemment plus d'importance lorsque le "médicament cible" est susceptible de provoquer des effets indésirables potentiellement fatals, tels que les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*). Avec ces substrats, il convient également d'être vigilant vis-à-vis d'interactions pharmacodynamiques.
- Une **diminution des concentrations plasmatiques** peut entraîner un échec thérapeutique, ce qui peut jouer un rôle très important avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite ou avec les contraceptifs par exemple.
- Il convient d'être très attentif aux interactions qui entraînent une accélération ou un ralentissement du **métabolisme** hépatique du substrat ("médicament cible").
    - Le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques peut renforcer la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs enzymatiques atténue la réponse.
    - Des exceptions sont possibles. Pour un certain nombre de médicaments, appelés « prodrogues », la transformation en métabolite actif est nécessaire pour obtenir l'effet (par exemple, le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène, le prasugrel). Pour ces médicaments, les conséquences de l'inhibition et de l'induction enzymatique sont inversées : le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques entraîne une diminution de la transformation en médicament actif et peut donc atténuer la réponse. Pour les médicaments se transformant en métabolites actifs mais qui sont eux-mêmes actifs (par exemple le tramadol), la situation est plus complexe et les conséquences de l'induction ou de l'inhibition enzymatique sont difficiles à prévoir.
- **Interactions impliquant le CYP450**
    - Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 (CYP) dans lequel interviennent plusieurs isoenzymes CYP. Chez l'être humain, ce sont surtout les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui interviennent dans le métabolisme des médicaments fréquemment utilisés. Le **Tableau Ic.** et *Le Tableau Ie.* reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de ces isoenzymes CYP.
    - Certains médicaments sont métabolisés exclusivement ou principalement par l'une de ces isoenzymes, mais un médicament est souvent le substrat de plusieurs isoenzymes.
    - Les médicaments, l'alcool, le tabagisme, le jus de pamplemousse/pomélo et les extraits de plantes peuvent renforcer (induire) ou diminuer (inhiber) l'activité de ces isoenzymes. Certains inhibiteurs ou inducteurs sont plus puissants ou moins puissants que d'autres, leur effet dépend aussi de leur concentration et donc de la dose utilisée. Par ailleurs, cet effet varie aussi beaucoup d'un individu à l'autre. Il est clair que l'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur peut être plus important si le "médicament cible" (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme, et si la marge thérapeutique-toxique est étroite.

- Les interactions au niveau des isoenzymes CYP peuvent être étudiées *in vitro*, en mesurant les concentrations plasmatiques, ou en étudiant la réponse à un médicament. Une modification *in vitro* ou une modification de la concentration plasmatique ne donne cependant pas toujours lieu à une modification cliniquement significative de la réponse.

- **Interactions impliquant des protéines de transport membranaires**
  - La glycoprotéine P (P-gp) est une pompe dépendant de l'ATP, présente dans certaines membranes cellulaires, qui élimine des substances étrangères des cellules. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue la diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique des substrats dans le cerveau. Les inducteurs de la P-gp diminuent les concentrations plasmatiques de leurs substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique de leurs substrats. Le *Tableau Id.* et *Le Tableau Ie.* reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp. Plusieurs de ces substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp le sont également pour l'isoenzyme CYP3A4.
  - À l'inverse de la P-gp, les transporteurs **OAT (organic anion transporters)** et **OATP (organic anion transporting polypeptides)** facilitent l'entrée des substrats dans la cellule. Ces transporteurs sont situés sur les membranes cellulaires de divers organes. Au niveau du rein, ces transporteurs (surtout OAT1 et OAT3) sont impliqués dans l'excrétion rénale de certains médicaments : ils diminuent les concentrations plasmatiques du médicament. Le probénicide étant un inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3, il peut diminuer l'excrétion rénale de certains médicaments (par exemple, les pénicillines, certaines céphalosporines, le méthotrexate). Au niveau du foie, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 jouent un rôle important dans l'absorption de certains médicaments. La ciclosporine étant un inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, elle peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan. Certains inhibiteurs de la protéase du VIH (atazanavir + ritonavir ; lopinavir + ritonavir) et le roxadustat sont des inhibiteurs de l'OATP et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques des statines. Les interactions impliquant l'inhibition de l'OATP sont souvent complexes et donc imprévisibles.

Tableau Ic. Les isoenzymes CYP avec leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3.*

	Substrats	**Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)**	**Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)**
CYP1A2	• Agomélatine, amitriptyline, clomipramine, **clozapine**, caféine, duloxétine, fézolinétant, **flécaïnide**, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lidocaïne, mélatonine, naproxène, olanzapine, pirfenidon,	• Ciprofloxacine, déférasirox, **fluvoxamine**, ritlécitinib, rucaparib, vemurafenib	• Acalabrutinib, **carbamazépine**, **phénobarbital**, fumée de cigarettes, **phénytoïne**, lazertinib, momélotinib, **primidone**, rifampicine, ritonavir, teriflunomide

	pomalidomide, propranolol, rasagiline, riluzol, ropinirol, ropivacaïne, **théophylline**, tizanidine, **warfarine**, zolmitriptan		
CYP2B6	• Artéméther, bupropione, **cyclofosfamide**, éfavirenz, eskétamine, **ifosfamide**, kétamine, **méthadone**, névirapine, **propofol**, **tramadol**	• Clopidogrel, momélotinib, thiotépa, ticlopidine, voriconazol	• Carbamazépine, cénobamate, éfavirenz, ivosidénib, momélotinib, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	• Enzalutamide, étrasimod, lopéramide, montélukast, **paclitaxel**, pioglitazon, **repaglinide**, roxadustat, sélexipag, **tucatinib**	• Abirateron, **clopidogrel**, co-trimoxazol, déférasirox, linzagolix, selpercatinib, tériflunomide, triméthoprime, tucatinib	• Ivosidénib, rifampicine
CYP2C9	• Abrocitinib, **acénocoumarol**, **acide valproïque**, amitriptyline, atomoxétine, avatrombopag, célécoxib, diclofénac, **edarfitinib**, étrasimod, fluoxétine, flurbiprofène, **gliclazide**, **glimepiride**, ibuprofène, indométacine, irbésartan, losartan, méloxicam,	• Amiodaron, asciminib, capécitabine, ceritinib, co-trimoxazole, fluconazole, fluvoxamine, miconazole, noscapine, rucaparib, sulfaméthoxazole, tégafur, voriconazole	• Apalutamide, carbamazépine, dabrafenib, enzalutamide, ivosidénib (ivosidénib), **phénobarbital**, **primidon**, **rifampicine**, ritonavir

	phénobarbital, **phenprocoumone**, **phénytoïne**, piroxicam, siponimod, **warfarine**		
CYP2C19	• Abrocitinib, **acide valproïque**, amitriptyline, atomoxétine, **brivaracetam**, **citalopram**, clobazam, clomipramine, clopidogrel (prodrogue), **cyclophosphamide**, diazépam, **escitalopram**, ésoméprazole, imipramine, labetalol, lansoprazol, mavacamten, oméprazole, pantoprazole, **phénobarbital**,**phénytoïne**, progestérone, proguanil, propranolol, rabéprazole, venlafaxine, **voriconazole**, warfarine	• Cénobamate, esoméprazole, **fluconazole**, **fluoxetine**, **fluvoxamine**, isoniazide, modafinil, oméprazole, rucaparib, **ticlopidine**, topiramate, voriconazole	• **Apalutamide**, efavirenz, enzalutamide, ivosidénib, **rifampicine**
CYP2D6	• Amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvédilol, chlorphénamine, **citalopram**, clomipramine, **clozapine**,**codéine** (prodrogue), darifénacine, dextrométhorphane, **dihydrocodeïne**, **donépézil**,	• Abiratérone, amiodarone, bérotralstat, **bupropion**, célécoxib, **cinacalcet**, citalopram, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fédratinib, **fluoxétine**, fluvoxamine,	

	duloxétine, éliglustat, **escitalopram**, **éthylmorphine** (prodrogue), **flécaïnide**, fluoxétine, fluvoxamine, galantamine, **halopéridol**, imipramine, métoclopramide, métoprolol, nébivolol, nortriptyline, **ondansétron**, **oxycodone**, palonosétron, paroxétine, **pomalidomide**, **propafénone**, propranolol, ranolazine, rispéridone, tamoxifène (prodrogue), tétrabénazine, timolol, toltérodine, **tramadol** (prodrogue), uméclidinium, venlafaxine, zuclopenthixol	mirabegron, **paroxetine**, pitolisant, propafénone, ranolazine, ritonavir, sertraline, **terbinafine**, vemurafenib, venlafaxine	
CYP3A4	• **Abémaciclib**, abiratérone, **acalabrutinib**, **alectinib**, **alfentanil**, almotriptan, alprazolam, **amiodarone**, amlodipine, **apixaban**, aprépitant, aripiprazole, **asciminib**, **atazanavir**, atogépant,	• Amiodarone, aprépitant (pendant les 3 jours de traitement), asciminib, bérotralstat, capivasertib, **céritinib**, ciprofloxacine, **clarithromycine**, **cobicistat**, crizotinib, darunavir, diltiazem,	• **Apalutamide**, aprepitant (après la fin du traitement), bosentan, **carbamazépine**, cénobamate, dabrafénib, éfavirenz, **enzalutamide**, etravirine, fosaprepitant (après la fin du traitement), ivosidénib,

	atorvastatine, avanafil, avatrombopag, **axitinib**, bosentan, **bosutinib**, **brigatinib**, bromocriptine, budésonide, **buprénorphine**, cabergoline, **cabozantinib**, cannabidiol, capivasertib, **carbamazépine**, cariprazine, chlormadinone, **céritinib**, **ciclosporine**, **clarithromycine**, - clobazam, clopidogrel, **cobimétinib**, codéine, **colchicine**, **crizotinib**, **cyclofosfamide**, **dabrafénib**, darifénacine, darolutamide,darunavir, **dasatinib**, desfésotérodine, désogestrel, dexaméthasone, diazépam, diënogest, diltiazem, **disopyramide**, **docetaxel**, dolutegravir, **dompéridone**, **donépézil**, , drospirénone, dutastéride, ébastine, élétriptan, élexacaftor, eliglustat, **encorafénib**, **enfortumab**	entrectinib, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, fosaprépitant (pendant les 3 jours de traitement), idébénone, **idélalisib**, imatinib, isavuconazole, **itraconazole**, ivacaftor, **kétoconazole**, lenacapavir, létermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pamplemousse/pomélo, **posaconazol**, ranolazine, ribociclib, ritlecitinib, **ritonavir**, rucaparib, selpercatinib, ticagrélor, **tucatinib**, vérapamil, **voriconazole**	lorlatinib, lumacaftor, **mitotane**, modafinil, névirapine, oxcarbazepine, pitolisant, phénobarbital, phénytoïne, primidon, rifabutine, **rifampicine**, rifamycine, topiramate (haute dose), millepertuis, vemurafenib

	vedotin, **enzalutamide**, **entrectinib**, éplérénone, éravacycline, ergotamine, **erdafitinib**, **erlotinib**, **erythromycine**, ésoméprazole, estradiol, estriol, éthinylestradiol, étonogestrel, étrasimod, **éverolimus**, **fédratinib**, félodipine, **fentanyl**, fésotérodine, finastéride, finérénone, fluticasone, fosaprépitant, galantamine, **gefitinib**, gestodène, **giltéritinib**, **guanfacine**, **halopéridol**, hydrocortisone, **ibrutinib**, **idelalisib**, **imatinib**, indacatérol, **irinotécan**, isavuconazole, **itraconazole**, ivabradine, ivacaftor, ivosidénib, **kinidine**, **kinine**, **lapatinib**, lansoprazole, lazertinib, lenacapavir, **lenvatinib**, lercanidipine, létermovir, lévonorgestrel,		

	lidocaïne, linagliptine, lopéramide, **lopinavir**, **lorlatinib**, macitentan, maraviroc, maribavir, mavacamten, **méthadone**, méthylprednisolone, midazolam, **midostaurine**, naldémédine, nétupitant, névirapine, nicardipine, nifédipine, **nilotinib**, nimodipine, nirmatrelvir, nomégestrol, norelgestromin, oestrogenen, oestroprogestagenen, **olaparib**, oméprazole, ondansétron, **osimertinib**, oxybutynine, **oxycodone**, **paclitaxel**, **palbociclib**, pantoprazole, **pazopanib**, **pemigatinib**, **pimozide**, **pitolisant**, **pomalidomide**, **ponatinib**, progestagenen, propranolol, quetiapine, ranolazine, réboxétine, **régorafénib**, relugolix, **rilpivirine**, **ribociclib**,		

	rifabutine, rimégépant, riprétinib, rispéridone, ritonavir, **rivaroxaban**, **ruxolitinib**, salmétérol, sélexipag, **selpercatinib**, sélumétinib, sildénafil, simvastatine, siponimod, **sirolimus**, solifenacine, **sonidégib**, **sorafénib**, **sunitinib**, **tacrolimus**, tadalafil, **tamoxifène**, tezacaftor, ticagrélor, **tofacitinib**, toltérodine, tolvaptan, **trabectédine**, trazodon, triazolam, **tucatinib**, ulipristal, upadacitinib, **vandétanib**, vardénafil, velpatasvir, **vémurafénib**, **vénétoclax**, venlafaxine, vérapamil, vibégron, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**, voclosporine, **voriconazol**, **zanubrutinib**, zolpidem, zopiclone		

Tableau Id. Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3.*

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
Acalabrutinib, **afatinib**, **alfentanil**, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, **apixaban**, **atazanavir**, atogépant, atorvastatine, **azithromycine**, bérotralstat, budésonide, canagliflozine, carvédilol, **céritinib**, cétirizine, **ciclosporine**, **citalopram**, clopidogrel, **cobimétinib**, **colchicine**, **dabigatran**, **dabrafénib**, **dasatinib**, **daunorubicine**, desloratidine, dexaméthasone, **digoxine**, diltiazem, **docétaxel**, **dompéridone**, **doxorubicine**, **dropéridol**, **édoxaban**, élétriptan, eliglustat, emtricitabine, **erlotinib**, **érythromycine**, éthinylestradiol, **étoposide**, **évérolimus**, **fentanyl**, fexofénadine, fidaxomicine, **géfitinib**, **gilteritinib**, glécaprévir, **imatinib**, indacatérol, **irinotécan**, **itraconazole**, **lapatinib**, **larotrectinib**, ledipasvir, lénacapavir, **lenvatinib**, linagliptine, lopéramide, loratadine, maraviroc, méfloquine, méthylprednisolone, mirabégron, **mitomycine**, **morphine**, naldémédine, naloxone, **nilotinib**, **niraparib**, **nintédanib**, nortriptyline, odévixibat, **ondansétron**, oséltamivir, **paclitaxel**, paroxétine, pibrentasvir, **pomalidomide**, **posaconazole**, prednisone, raltégravir, ranolazine, rélugolix, rifampicine, rifaximine, rimégépant, riociguat, riprétinib, rispéridone, ritonavir, **rivaroxaban**, saxagliptine, sertraline, silodosine, **sirolimus**, sitagliptine, sofosbuvir, **sorafénib**, **sunitinib**, **tacrolimus**, **talazoparib**, ténofovir, **tépotinib**, ticagrélor, tolvaptan, **topotécan**, **trabectédine**, **tucatinib**, uméclidinium, velpatasvir, **vénétoclax**, venlafaxine, vérapamil,	**Amiodarone**, azithromycine, bérotralstat, **ciclosporine**, **clarithromycine**, diltiazem, erdafitinib, érythromycine, glécaprévir, idébénone, isavuconazole, **itraconazole**, ivacaftor, ivosidénib, **kétoconazole**, **lapatinib**, ledipasvir, lénacapavir, momélotinib, pibrentasvir, propafénone, ranolazine, **ritonavir**, rucaparib, **tépotinib**, ticagrélor, tucatinib, vandétanib, velpatasvir, vénétoclax, **vérapamil**, vibégron, voclosporine, voxilaprévir	Carbamazépine, ivosidénib, **millepertuis**, **rifampicine**

vibégron, vilantérol, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**, **vismodégib**, voxilaprévir		

Le Tableau Ie. (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en caractères gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3.*

	Substrat de	**Inhibiteur de**	**Inducteur de**
abémaciclib	**3A4**		
abiratérone	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	**3A4 P-gp**	3A4	1A2
acénocoumarol	**2C9**		
acide valproïque	**2C9 2C19**		
afatinib	**P-gp**		
agomélatine	1A2		
alectinib	**3A4**		
alfentanil	**3A4 P-gp**		
almotriptan	3A4		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	P-gp		
amiodarone	**3A4**	2C9 2D6 3A4 **P-gp**	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2C9 2C19 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
apalutamide			2C9 **2C19 3A4**
apixaban	**3A4 P-gp**		
aprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
aripiprazole	2D6 3A4		
artéméther	**2B6**		
asciminib	**3A4**	3A4 2C9	
asénapine		3A4	
atazanavir	**3A4 P-gp**		
atogépant	3A4 P-gp		

atomoxétine	2C9 2C19 2D6		
atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	**3A4**		
azithromycine	**P-gp**	P-gp	
bérotralstat	P-gp	2D6 3A4 P-gP	
bosentan	3A4		3A4
bosutinib	**3A4**		
brigatinib	**3A4**		
brivaracétam	**2C19**		
bromocriptine	3A4		
budésonide	3A4 P-gp		
buprénorphine	**3A4**		
bupropione	2B6	**2D6**	
cabazitaxel	**3A4**		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	**3A4**		
canagliflozine	P-gp		
cannabidiol	3A4		
capivasertib	3A4	3A4	
caféine	1A2	1A2	
capécitabine		2C9	
carbamazépine	**3A4**		**1A2** 2B6 2C9 **3A4** P-gp
cariprazine	3A4		
carvédilol	2D6 P-gp		
célécoxib	2C9	2D6	
cénobamate		2C19	2B6 3A4
céritinib	**3A4 P-gp**	2C9 **3A4**	
cétirizine	P-gp		
chlormadinone	3A4		
ciclosporine	**3A4 P-gp**	**P-gp**	
cinacalcet		**2D6**	
ciprofloxacine		1A2 3A4	

citalopram	**2C19 2D6 P-gp**	2D6	
clarithromycine	**3A4**	**3A4 P-gp**	
clobazam	2C19 3A4		
clomipramine	1A2 2C19 2D6		
clopidogrel (prodrogue)	2C19 3A4 P-gp	2B6 **2C8**	
clozapine	**1A2 2D6**		
cobicistat		**3A4**	
cobimétinib	**3A4 P-gp**		
codéine (prodrogue)	**2D6** 3A4		
colchicine	**3A4 P-gp**		
co-trimoxazole		2C8 2C9	
crizotinib	**3A4**	3A4	
cyclophosphamide	**2B6 2C19 3A4**		
dabigatran	**P-gp**		
dabrafénib	**3A4 P-gp**		2C9, 3A4
darifénacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4		
dasatinib	**3A4 P-gp**		
daunorubicine	**P-gp**		
déférasirox		1A2 2C8	
desfésotérodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
désogestrel	3A4		
dexaméthasone	3A4 P-gp		
dextrométhorphane	2D6		
diazépam	2C19 3A4		
diclofénac	2C9		
diénogest	3A4		
digoxine	**P-gp**		
dihydrocodéine	**2D6**		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
diphenhydramine		2D6	
disopyramide	**3A4**		

docétaxel	**3A4 P-gp**		
dolutégravir	3A4		
dompéridone	**3A4 P-gp**		
donépézil	**2D6 3A4**		
doxorubicine	**P-gp**		
dropéridol	**P-gp**		
drospirénone	3A4		
duloxétine	1A2 2D6	2D6	
dutastéride	3A4		
ébastine	3A4		
edarfitinib	**2C9, 3A4**		
édoxaban	**P-gp**		
éfavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
élétriptan	3A4 P-gp		
élexacaftor	3A4		
éliglustat	2D6 3A4 P-gp		
emtricitabine	P-gp		
encorafénib	**3A4**		
enfortumab vedotin	**3A4**		
entrectinib	**3A4**	3A4	
enzalutamide	**2C8 3A4**		2C9 2C19 **3A4**
éplérénone	3A4		
éravacycline	3A4		
erdafitinib	2C9 3A4	P-gp	
ergotamine	3A4		
erlotinib	**3A4 P-gp**		
érythromycine	**3A4 P-gp**	3A4 P-gp	
escitalopram	**2C19 2D6**	2D6	
eskétamine	2B6		
ésoméprazole	2C19 3A4	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
estrogènes	**3A4**		
estroprogestatifs	**3A4**		

éthinylestradiol	3A4 P-gp		
éthylmorphine (prodrogue)	**2D6**		
étonogestrel	3A4		
étoposide	**P-gp**		
étrasimod	2C8 2C9 3A4		
étravirine			3A4
évérolimus	**3A4 P-gp**		
fédratinib	**3A4**	2D6	
félodipine	3A4		
fentanyl	**3A4 P-gp**		
fésotérodine	3A4		
fexofénadine	P-gp		
fézolinétant	1A2		
fidaxomicine	P-gp		
finastéride	3A4		
finérénone	3A4		
flécaïnide	**1A2 2D6**		
fluconazole		2C9 **2C19** 3A4	
fluoxétine	2C9 2D6	2C19 **2D6**	
flurbiprofène	2C9		
fluticasone	3A4		
fluvoxamine	1A2 2D6	**1A2** 2C9 **2C19** 2D6 3A4	
fosaprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	3A4 (après la fin du traitement)
fumée de cigarettes			1A2
galantamine	2D6 3A4		
géfitinib	**3A4**		
gestodène	3A4		
giltéritinib	**3A4 P-gp**		
glécaprévir	P-gp	P-gp	
gliclazide	**2C9**		
glimépiride	**2C9**		
guanfacine	**3A4**		
halopéridol	**1A2 2D6 3A4**		

hydrocortisone	3A4		
ibuprofène	2C9		
ibrutinib	**3A4**		
idébénone		3A4 P-gp	
idélalisib	**3A4**	**3A4**	
ifosfamide	**2B6**		
imatinib	**3A4 P-gp**	3A4	
imipramine	1A2 2C19 2D6		
indacatérol	3A4 P-gp		
indométacine	2C9		
irbésartan	2C9		
irinotécan	**3A4 P-gp**		
isavuconazole	3A4	3A4, P-gp	
isoniazide		2C19	
itraconazole	**3A4 P-gp**	**3A4 P-gp**	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	3A4 P-gp	
ivosidénib	3A4	P-gp	2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
kétamine	2B6		
kétoconazole		**3A4 P-gp**	
labétalol	2C19		
lansoprazole	2C19 3A4		
lapatinib	**3A4 P-gp**	**P-gp**	
lazertinib	**3A4**		1A2
larotrectinib	**P-gp**	3A4	
lédipasvir	P-gp	P-gp	
lénacapavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
lenvatinib	**3A4 P-gp**		
lercanidipine	3A4		
létermovir	3A4	3A4	2C19
lévonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	3A4 P-gp		

linzagolix		2C8	
lopéramide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	**3A4**	3A4	
loratidine	P-gp		
lorlatinib	**3A4**		3A4
losartan	2C9		
lumacaftor			3A4
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
mavacamten	2C19 3A4		
méfloquine	P-gp		
mélatonine	1A2		
méloxicam	2C9		
méthadone	**2B6 3A4**		
méthylprednisolone	3A4 P-gp		
métoclopramide	2D6		
métoprolol	2D6		
miconazole		2C9	
midazolam	3A4		
millepertuis			2C19 3A4 **P-gp**
midostaurine	**3A4**		
mirabégron	P-gp	2D6	
mitomycine	**P-gp**		
mitotane			**3A4**
modafinil		2C19	3A4
momélotinib		2B6 P-gp	1A2 2B6
montélukast	2C8		
morphine	**P-gp**		
naldémédine	3A4 P-gp		
naloxone	P-gp		
naproxène	1A2		
nébivolol	2D6		
nétupitant	3A4	3A4	

névirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifédipine	3A4		
nilotinib	**3A4 P-gp**	3A4	
nimodipine	3A4		
nintédanib	**P-gp**		
niraparib	**P-gp**		
nirmatrelvir	3A4		
nomégestrol	3A4		
norelgestromine	3A4		
norfloxacine		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odévixibat	P-gp		
olanzapine	1A2		
olaparid	**3A4**		
oméprazole	2C19 3A4	2C19	
ondansétron	**2D6 3A4 P-gp**		
oséltamivir	P-gp		
osimertinib	**3A4**		
oxcarbazepine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodone	**2D6 3A4**		
paclitaxel	**2C8 P-gp**		
palbociclib	**3A4**		
pamplemousse		3A4	
palonosétron	2D6		
pantoprazole	2C19 3A4		
paroxétine	2D6 P-gp	**2D6**	
pazopanib	**3A4**		
pemigatinib	3A4		
phénobarbital	**2C19**		**1A2 2C9** 3A4
phenprocoumone	**2C9**		
phénytoïne	**2C9 2C19**		1A2 3A4

pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	**3A4**		
pioglitazone	2C8		
pirfénidone	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	**3A4**	2D6	3A4
pomalidomide	**1A2 2D6 3A4 P-gp**		
pomélo		3A4	
ponatinib	**3A4**		
posaconazole	**P-gp**	**3A4**	
prednisone	P-gp		
primidone			**1A2 2C9** 3A4
progestérone	**2C19**		
progestatifs	**3A4**		
proguanil	2C19		
propafénone	**2D6**	2D6 P-gp	
propofol	**2B6**		
propranolol	1A2 2D6 2C19 3A4		
quétiapine	3A4		
quinidine	**3A4**		
quinine	**3A4**		
rabéprazole	2C19		
raltégravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
répaglinide	**2C8**		
reboxétine	3A4		
régorafénib	**3A4**		
rélugolix	3A4, P-gp		
ribociclib	**3A4**	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		1A2 2B6 2C8 2C9 **2C19 3A4 P-gp**
rifamycine			3A4

rifaximine	P-gp		
riluzole	1A2		
rilpivirine	**3A4**		
rimégépant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 P-pg		
riprétinib	3A4 P-gp		
rispéridone	2D6 3A4 P-gp		
ritlécitinib	1A2 3A4		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 **3A4 P-gp**	1A2 2B6 2C9
rivaroxaban	**3A4 P-gp**		
ropinirole	1A2		
ropivacaïne	1A2		
roxadustat	2C8		
rucaparib		1A2 2C9 2C19 3A4 P-gp	
ruxolitinib	**3A4**		
salmétérol	3A4		
saxagliptine	P-gp		
sélexipag	2C8 3A4		
selpercatinib	**3A4**	2C8 3A4	
sélumétinib	3A4		
sertraline	P-gp	2D6	
sildénafil	3A4		
silodosine	P-gp		
simvastatine	3A4		
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	**3A4 P-gp**		
sitagliptine	P-gp		
sofosbuvir	P-gp		
solifénacine	3A4		
sonidégib	**3A4**		
sorafénib	**3A4 P-gp**		
sulfaméthoxazole		2C9	
sunitinib	**3A4 P-gp**		
tacrolimus	**3A4 P-gp**		

tadalafil	3A4		
talazoparib	**P-gp**		
tamoxifène (prodrogue)	**2D6 3A4**		
tégafur		2C9	
ténofovir	P-gp		
tépotinib	**P-gp**	P-gp	
terbinafine		**2D6**	
tériflunomide		2C8	1A2
tétrabénazine	2D6		
tezacaftor	3A4		
théophylline	**1A2**		
thiotépa		2B6	
ticagrélor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine		2B6 **2C19**	
timolol	2D6		
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
toltérodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramate		2C19	3A4 (à fortes doses)
topotécan	**P-gp**		
trabectédine	**3A4 P-gp**		
tramadol	**2B6 2D6**		
trazodone	3A4		
tréprostinil	2C8		
triazolam	3A4		
triméthoprime		2C8	
tucatinib	**2C8 3A4 P-gp**	2C8 **3A4** P-gp	
ulipristal	3A4		
uméclidinium	2D6 P-gp		
upadacitinib	3A4		
vandétanib	**3A4**	P-gp	
vardénafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	

vémurafénib	**3A4**	2D6	3A4
vénétoclax	**3A4 P-gp**	P-gp	
venlafaxine	2D6 2C19 3A4 P-gp	2D6	
vérapamil	3A4 P-gp	3A4 **P-gp**	
vibégron	3A4 P-gp	P-gp	
vilantérol	P-gp		
vinblastine	**3A4 P-gp**		
vincristine	**3A4 P-gp**		
vinorelbine	**3A4 P-gp**		
vismodegib	**P-gp**		
voclosporine	3A4	P-gp	
voriconazole	**2C19 3A4**	2B6 2C9 2C19 **3A4**	
voxilaprévir	P-gp	P-gp	
warfarine	**1A2 2C9 2C19**		
zanubritinib	**3A4**		
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zopiclone	3A4		
zuclopenthixol	2D6		

Intro 6.4. Médicaments pendant la grossesse

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.6.*
- *Voir aussi Folia de décembre 2006 et Folia de février 2019.*
- L'**acide folique** est administré en période pré- et périconceptionnelle (jusqu'à la fin du 1er trimestre), pour prévenir les anomalies du tube neural (*voir 14.2.2.6.*).
- **Certains vaccins non vivants** sont explicitement recommandés aux femmes enceintes par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS): le vaccin contre la grippe (*voir 12.1.1.5.*), le vaccin contre la coqueluche (*voir 12.1.2.3.*) et, en l'absence d'une vaccination antérieure, la primovaccination contre le tétanos (*voir 12.1.2.1.*). Le CSS recommande la vaccination contre la COVID-19 chez les femmes enceintes présentant des comorbidités ou susceptibles de présenter une grossesse à haut risque, quel que soit le stade de la grossesse (*voir 12.1.1.16.*) En ce qui concerne la vaccination de la femme enceinte contre le VRS pour protéger le nourrisson, *voir 12.1.1.18.*. Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse (voir *12.1.* > Grossesse et allaitement).
- **Toujours évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître** lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire chez la femme enceinte. Cette évaluation doit également prendre en compte les risques, pour la mère et l'enfant, du non-traitement de la mère. Dans un certain nombre de cas, les bénéfices du traitement (chronique) l'emportent sur les risques éventuels (p.ex. en cas d'épilepsie, d'asthme sévère ou dans certains états dépressifs très sévères).
- Dans la mesure du possible, on choisira un médicament qui a déjà fréquemment été utilisé et qui

bénéficie d'un long recul d'utilisation, et n'ayant été associé à aucun effet nocif. En période de grossesse, sont par exemple considérés comme choix le plus sûr: le paracétamol en cas de fièvre ou de douleur, et les pénicillines en cas d'infections. Dans tous les cas, on recherchera toujours la dose minimale efficace et on s'efforcera de limiter autant que possible la durée du traitement.

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) adopte souvent une position défensive (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes"). Pour un même principe actif, et en s'appuyant sur les mêmes données, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis différents (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque"). Le CBIP utilise donc d'autres sources que le RCP comme source principale pour les avertissements repris dans le Répertoire (*voir Intro.2.6.*).
- **Terminologie.** Le terme "tératogène" fait classiquement référence au risque d'anomalies congénitales structurelles (absence ou malformation d'un organe), mais il est de plus en plus utilisé pour désigner toutes les conséquences négatives possibles de l'exposition à un médicament pendant la grossesse : les anomalies congénitales structurelles, mais aussi les fausses couches ou mortinaissances, les naissances prématurées, les retards de croissance, ainsi que les effets pharmacologiques chez le nouveau-né et les troubles du développement chez l'enfant en croissance.
- **Risque de base.** Toute femme enceinte présente un risque de base de 10 à 15 % d'avoir une fausse couche et un risque de 2 à 4 % d'avoir un bébé avec une anomalie congénitale, même en l'absence de prise médicamenteuse. En administrant un médicament à une femme enceinte, il faut donc se demander si ce médicament augmente le risque de base. Dans notre article « Quels médicaments augmentent le risque d'avortement spontané ? », publié dans les *Folia d'octobre 2025*, nous mentionnons les « médicaments tératogènes avec un risque de fausse couche avéré », les « médicaments tératogènes avec un risque associé très probable de fausse couche », les « médicaments qui interfèrent avec l'implantation utérine de l'embryon » et les « médicaments qui induisent des contractions utérines ».
- **Problématique.** Un effet nocif sur l'enfant à naître n'a été démontré de façon certaine que pour quelques médicaments (voir plus loin). Pour la plupart des médicaments, la situation n'est pas claire et l'innocuité ne peut être garantie : par exemple, l'expérience chez l'être humain est inexistante ou insuffisamment documentée (c'est particulièrement le cas des médicaments récemment introduits), ou seules des anomalies anecdotiques ont été signalées, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions. Souvent, il n'existe que des informations provenant d'études chez l'animal: elles ne peuvent être extrapolées à l'être humain que dans une mesure très limitée, mais peuvent donner une notion des mécanismes de toxicité. En règle générale, lorsque la substance est tératogène, une augmentation de la posologie et/ou de la durée de traitement va de pair avec une augmentation du risque d'anomalies congénitales et de troubles fonctionnels. Certains médicaments ou leurs métabolites peuvent s'avérer nocifs s'ils sont pris avant la conception. Cela peut être le cas des médicaments à longue demi-vie (p.ex. l'acitrétine, l'amiodarone).
- Le risque lié à la prise d'un médicament dépend souvent du **stade de la grossesse**. Il faut noter que les médicaments embryotoxiques/foetotoxiques à longue demi-vie (tels que l'acitrétine, l'amiodarone) doivent être arrêtés bien avant la conception, en passant éventuellement à un autre médicament.
  - Au cours du **premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**, deux périodes sont importantes.
    - La **période entre la conception et l'implantation complète** (période d'environ deux semaines post-conception, donc jusqu'à environ 28 jours après le premier jour des dernières menstruations). S'il y a exposition à un tératogène pendant cette période, le principe du "tout ou rien" s'applique probablement toujours: soit l'exposition est suivie d'une fausse couche, soit d'une grossesse présentant le même risque de base d'avoir un enfant atteint d'anomalies congénitales que dans une grossesse non exposée.
    - **La suite du premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations).** En cas d'administration pendant cette période, il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurelles: c'est le cas par exemple de certains antiépileptiques (le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque, mais

documenté aussi pour le topiramate notamment), de plusieurs antitumoraux, du méthotrexate (même utilisé à faibles doses dans les affections inflammatoires), des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de certains immunosuppresseurs (p.ex. l'acide mycophénolique), du misoprostol, des rétinoïdes oraux (p.ex. acitrétine, isotrétinoïne), du thalidomide (et par analogie également le lénalidomide et le pomalidomide), de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, et du lithium. Pour plus de détails, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* de ces médicaments dans le Répertoire.

- Administrés au cours du **deuxième trimestre (en principe semaine 13 à 26 de la grossesse) et du troisième trimestre (en principe semaine 27 à 40 de la grossesse)**, certains médicaments peuvent provoquer des troubles fonctionnels. C'est le cas par exemple des IECA, des sartans, des antagonistes de la vitamine K, des β-bloquants, des AINS, des salicylés, des tétracyclines, des antithyroïdiens et de l'amiodarone. Pour plus de détails, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* de ces médicaments dans le Répertoire. Par exemple, l'acide acétylsalicylique à forte dose et les AINS sont contre-indiqués à partir de la 20e semaine de grossesse.
- L'utilisation au cours des **dernières semaines de la grossesse** de benzodiazépines et de Z-drugs, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut entraîner des effets pharmacologiques nocifs chez le nouveau-né, notamment des symptômes de sevrage. Pour plus de détails, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* de ces médicaments dans le Répertoire.
- En cas d'administration **peu de temps avant l'accouchement**, certains médicaments peuvent influencer les contractions (p.ex. effet inhibiteur sur les contractions avec les β_2-mimétiques) ainsi que les saignements (p.ex. augmentation avec les ISRS, les IRSN, la vortioxétine, l'acide acétylsalicylique et les AINS). Pour plus de détails, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* de ces médicaments dans le Répertoire.
- Les médicaments administrés à la mère **pendant l'accouchement** peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est notamment le cas des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique. Pour plus de détails, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* de ces médicaments dans le Répertoire.

- On s'intéresse également de plus en plus à la possibilité de *behavioural teratology*, c'est-à-dire l'apparition de troubles neurologies du développement (retards de développement, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et troubles du spectre autistique) chez des enfants exposés in utero à un médicament. Jusqu'à présent, ce risque a surtout été décrit avec certains antiépileptiques (en particulier l'acide valproïque, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate), et paraît le plus important avec l'acide valproïque [*voir Folia de mars 2015 et Folia d'avril 2023*]. Concernant le topiramate: *voir Folia de février 2024*.
- Futurs pères et exposition médicamenteuse: quels sont les risques? [*voir aussi Folia de mai 2024*]
  - Certains médicaments, tels que le finastéride et les ISRS, peuvent altérer la qualité du sperme. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.
  - Il ressort d'études limitées que le risque tératogène n'est pas majoré par les médicaments pris par le père peu avant la conception, à l'exception peut-être du valproate. Certaines données suggèrent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate dans les trois mois précédant la conception [*voir Folia de mai 2024* et *étude française (novembre 2025)*] alors que d'autres études récentes ne montrent pas de risque accru (*Lareb*). Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que les données sont contradictoires et que le lien de causalité est incertain. Par mesure de sécurité et dans l'attente des résultats d'une large étude en cours, il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Pour un certain nombre de médicaments, les autorités sanitaires ont pris des **mesures de minimisation des risques afin d'éviter l'exposition** *in utero*: **voir symbole ▼ au niveau des spécialités.** Il s'agit des spécialités à base d'acide valproïque, de topiramate, d'acitrétine, d'isotrétinoïne, de thalidomide, de

pomalidomide, de lénalidomide, d'acide mycophénolique, de macitentan, de mavacamten, de vismodégib, de sonidégib, de fingolimod, d'ozanimod, de ponésimod, de siponimod, d'hydroxycarbamide (dans la drépanocytose), de léflunomide ou de tériflunomide (la liste peut ne pas être exhaustive).

Intro 6.5. Médicaments pendant l'allaitement

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant l'allaitement. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.6.*
- Certains médicaments possédant une **toxicité organique intrinsèque** et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations élevées, sont en principe contre-indiqués pendant la période d'allaitement: p.ex. les antitumoraux, le lithium.
- La prudence est également de rigueur avec les médicaments **ayant un effet sédatif**: p.ex. les opioïdes (*voir Folia de décembre 2006* concernant la codéine), les benzodiazépines et les *Z-drugs*, et les antihistaminiques sédatifs.
- La plupart des médicaments peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement à condition de **surveiller** l'enfant; il est important de poursuivre l'allaitement dans la mesure du possible.
- Le **moment de la prise du médicament** est important, surtout en cas de prise unique ou occasionnelle. Pour les médicaments à courte durée d'action (courte demi-vie ou sans libération prolongée), il est conseillé d'administrer si possible le médicament immédiatement après l'allaitement: comme la concentration du médicament dans le lait maternel suit généralement la concentration dans le plasma, on évite ainsi le pic de concentration lors de l'allaitement suivant.
- Certains médicaments **stimulent la lactation** (les antagonistes dopaminergiques tels que la dompéridone, le métoclopramide, les antipsychotiques). La dompéridone est parfois utilisée pour favoriser la lactation, mais la question de savoir si cela présente des avantages cliniquement pertinents est controversée [*voir Folia de novembre 2017*].
- Certains médicaments peuvent **inhiber la lactation**: surtout les médicaments avec effet dopaminergique, les médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices et peut-être aussi les diurétiques et les antihistaminiques [*voir Folia de mai 2023*].
- Pour **la bromocriptine et la cabergoline**, des dérivés de l'ergot de seigle, l'inhibition de la lactation est mentionnée **comme indication dans le RCP**. La bromocriptine et la cabergoline peuvent être utilisées lorsque l'inhibition de la lactation est souhaitée par la femme ou pour des raisons médicales, et que les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes (pour la bromocriptine, l'indication dans le RCP est limitée aux femmes chez qui l'allaitement doit être évité). En post-partum, de rares cas d'effets indésirables graves cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques ont été rapportés chez la mère. Voir aussi le *chapitre 6.8. du Répertoire* et les *Folia de novembre 2014*.

Intro 6.6. Médicaments chez la personne âgée

Les personnes âgées: un groupe vulnérable, d'utilisateurs de nombreux médicaments

- Bien que les personnes âgées forment un groupe très hétérogène, elles sont généralement plus vulnérables face aux médicaments. Plusieurs facteurs s'additionnent : une multimorbidité souvent associée à une polymédication, un risque accru d'interactions médicamenteuses et une sensibilité accrue aux effets indésirables, due à des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (notamment liées à une altération des fonctions rénale et hépatique).
- De plus, les patients âgés et ceux souffrant de multimorbidité sont fréquemment exclus des études cliniques, limitant ainsi les données disponibles pour évaluer correctement la balance bénéfice-risque des médicaments dans cette population.

Prescription appropriée: quels défis et quels outils pour y parvenir?

- Pour un patient donné, **une prescription est considérée comme appropriée lorsque** la balance bénéfice-risque de chaque médicament est connue et jugée acceptable, que les doses prescrites sont correctes et

que la forme du médicament est adaptée pour favoriser l'observance.

- Plusieurs types de problèmes peuvent se présenter:
  - Sur-médication et poursuite inutile d'un traitement en chronique.
  - Sous-médication: un risque ou une pathologie n'est pas traité alors qu'un traitement approprié serait justifié.
  - Forme et/ou posologie non adaptée au patient.
  - Présence d'effets indésirables et/ou d'interactions médicamenteuses.
  - Cascades médicamenteuses: un effet indésirable est interprété comme étant un nouveau problème médical, générant la prescription d'un nouveau médicament. Pour éviter les cascades médicamenteuses, il est important d'envisager que tout nouveau symptôme puisse être causé par un médicament, en particulier peu de temps après une instauration ou une modification de dose. Pour un aperçu des cascades médicamenteuses problématiques les plus courantes, voir *Folia de décembre 2025*.
  - Problèmes d'observance.
- La sécurité des médicaments est un critère particulièrement crucial pour les personnes âgées vulnérables, souvent affectées par une multimorbidité et exposées à la polymédication. Une **revue de médication régulière** est recommandée, notamment chez les patients âgés qui prennent plus de cinq médicaments de façon chronique, ainsi qu'en cas d'événements suggérant un usage inapproprié (chute, malaise, ...). Dans ces situations, un léger bénéfice potentiel sur les symptômes ou le risque à long terme ne suffit pas toujours à justifier les inconvénients du traitement, et l'arrêt de certains médicaments doit parfois être envisagé (*Deprescribing*; *voir Intro.6.7.*), mais il est essentiel d'en discuter au préalable avec le patient (et éventuellement son entourage). Des outils tels que les critères STOPP/START, la liste de Beers, le MAI ou GheOPS existent pour évaluer l'adéquation de chaque médicament pour un patient donné (*voir aussi Intro.6.7.*).
- Un **Formulaire thérapeutique**, dans lequel les médicaments sont sélectionnés pour une population de patients spécifique, est également un moyen de promouvoir l'usage rationnel des médicaments. L'utilisation d'un tel formulaire est recommandée par plusieurs organisations telles que l'Organisation mondiale de la Santé (*OMS*). Le **Formulaire de soins aux personnes âgées** est une **liste de médicaments spécialement sélectionnés pour les personnes très âgées** : pour plus d'informations sur ce Formulaire et pour plus d'explications sur la rubrique « Patients âgés » dans le Répertoire, *voir Intro.2.7.*

Intro 6.7. "*Deprescribing*"

- La "déprescription" fait partie intégrante du processus de prescription. Lorsqu'un médicament est devenu inadéquat ou inutile, il faut envisager sa réduction ou son arrêt. Il est essentiel d'en discuter avec le patient (et éventuellement son entourage).
- Une **revue de médication régulière** est recommandée chez les patients qui prennent plus de cinq médicaments de façon chronique, ainsi qu'en cas d'événements suggérant un usage inapproprié (chute, malaise, ...). Pour plus d'informations à ce sujet, *Folia de septembre 2024* (Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments, BUM) et *voir Folia d'avril 2023* (Revue de médication par le pharmacien de référence: nouvelle initiative).
- Des outils tels que les critères STOPP/START, la liste de Beers, le MAI ou GheOPS existent pour évaluer l'adéquation de chaque médicament pour un patient donné.
- Lorsque l'arrêt de médicaments est envisagé, il est préférable, si possible:
  - de diminuer ou stopper un seul médicament à la fois, selon la priorité des problèmes,
  - de procéder au retrait graduel et progressif du médicament (sauf en cas d'effets indésirables dangereux) tout en surveillant l'apparition de symptômes de sevrage ainsi que la réapparition du problème qui était traité par le médicament.
- Voir aussi *BUM Revue de la Médication* et Auditorium (e-learnings):
  - *Médicaments chez la personne âgée – Revue de la médication*

- *Médicaments chez la personne âgée – Déprescription*
- *Sevrage des benzodiazépines*
- *Sevrage progressif des opioïdes*
- *Arrêt progressif des antidépresseurs*
- *Médicaments et risque de chute*

Intro 7. Intoxications médicamenteuses et urgences médicales

Intro 7.1. Intoxications médicamenteuses

Voir 20.1. (pour les antidotes) et les *Folia de janvier 2011*.
Pour toute information, on peut contacter à tout moment le Centre Antipoisons (**tél. 070 245 245**). Le Centre Antipoisons dispose également d'une réserve de certains antidotes (plus d'informations via *www.centreantipoisons.be/*).
Dans chaque RCP, la rubrique 4.9. Surdosage informe sur les symptômes de surdosage et les mesures à prendre dans ce cas.
En cas d'intoxication médicamenteuse, une prise en charge méthodique et un traitement s'imposent (voir aussi le *site web du Centre Antipoisons*).
- Il convient en premier lieu de contrôler les **fonctions vitales** et de prendre si nécessaire les mesures classiques de soutien. Une diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie, au monoxyde de carbone ou à des morphiniques doit être immédiatement repérée et traitée de manière adéquate. Cela vaut aussi pour les convulsions provoquées par des intoxications.
- La *gravité* de l'intoxication doit ensuite être évaluée: identification du médicament, quantité et moment de la prise, prise concomitante d'autres substances, telles que drogues ou alcool. Les informations obtenues à l'anamnèse ne sont cependant pas toujours fiables, en particulier en cas d'auto-intoxication intentionnelle, et la gravité de la situation peut être sous-estimée. Les renseignements obtenus à partir de l'examen clinique sont également importants. Il faut toutefois être attentif au fait que l'absence de symptômes peut être faussement rassurante (p.ex. en cas d'intoxication au paracétamol). En cas d'intoxication intentionnelle, une évaluation et une aide psychiatriques urgentes s'imposent.
- Il existe des *antidotes spécifiques* pour un nombre limité d'intoxications. Les antidotes spécifiques sont administrés en milieu hospitalier, rarement en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. Le Centre Antipoisons peut aider la pharmacie hospitalière à établir une liste des antidotes les plus appropriés au traitement des intoxications aiguës. Les antidotes autorisés en tant que médicaments sont mentionnés dans le chapitre *20.1.*
- Certaines techniques permettent de **contrecarrer l'absorption gastro-intestinale de médicaments ou d'en accélérer l'élimination.** En l'absence d'études randomisées contrôlées, les recommandations suivantes ont été établies sur base d'un consensus d'experts. Le Centre Antipoisons belge donne des conseils aux professionnels de la santé: "*Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux*" (dernière consultation le 04/03/2024).
    - Le *charbon activé*, comme médicament adsorbant, est utile en cas d'ingestion orale d'une quantité potentiellement dangereuse d'un toxique s'il est administré dans l'heure qui suit l'intoxication; un intérêt éventuel en cas d'administration plus tardive n'est pas exclu. En cas d'intoxication avec un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée, le charbon activé peut encore être utile plusieurs heures après la prise. Il convient de tenir compte d'un risque de pneumonie d'aspiration avec le charbon activé chez les patients présentant une diminution de l'état de conscience ou des vomissements.
    - Le *lavage gastrique* ne peut pas être effectué de manière systématique. Des facteurs tels que la gravité de l'intoxication, la probabilité que le lavage gastrique entraîne l'élimination d'une quantité cliniquement significative du médicament (entre autres en fonction du délai après la prise) et le risque de la procédure (entre autres aspiration, traumatisme de l'œsophage) doivent être pris en considération.
    - Le *déclenchement de vomissements au moyen de sirop d'ipeca* n'a plus de place.
    - Un **lavage intestinal** par du polyéthylène glycol est parfois proposé dans certaines intoxications par des

médicaments à libération prolongée.

- L'utilisation de **laxatifs** dans les intoxications n'est pas argumentée.
- La **diurèse forcée** par diurétiques de l'anse (*voir 1.4.1.2.*) ou la **diurèse alcaline** sont rarement indiquées, et concernent uniquement les produits qui sont éliminés tels quels par le rein et sont réabsorbés au niveau tubulaire (une diurèse alcaline peut par exemple être indiquée chez certains patients présentant une intoxication aux salicylates).
- Une *hémodialyse* et **d'autres techniques d'épuration** peuvent être utiles pour certains médicaments spécifiques.
- *L'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique* peut être utile dans les intoxications sévères aux anesthésiques locaux; la place dans d'autres intoxications n'est pas clairement établie.
- Dans certaines intoxications, on peut également utiliser du **glucose hypertonique avec de l'insuline**.

Intro 7.2. Médicaments de la trousse d'urgence du généraliste

Il n'est pas facile de déterminer le contenu rationnel d'une trousse d'urgence. Les exigences d'un médecin pratiquant à proximité d'un hôpital disposant d'un service d'urgence spécialisé et d'un service d'aide médicale urgente (SAMU) seront différentes de celles d'un médecin pratiquant loin d'un tel hôpital.
Il faut aussi tenir compte des exigences liées à la conservation de certains médicaments, ainsi que des dates de péremption à respecter.
Le Groupe de Travail "Développement Recommandations de Bonne Pratique Première Ligne" (WOREL) a publié des guides de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne, **incluant des recommandations sur le contenu de la trousse d'urgence pour le médecin généraliste (voir aussi Tableau If.):**

- "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 1)" (Cloetens H et al., 13/11/2020; *accessible ici*:
  - *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*;
  - *Choc anaphylactique chez l'enfant et l'adulte*;
  - *Agitation chez l'adulte: probablement due à un psychose*;
  - *Agitation chez l'adulte: sans signes de psychose ni suspicion de psychose*.
- "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2)" (Cloetens H et al., 21/09/2022; *accessible ici*
  - *Œdème pulmonaire aigu cardiogénique en situation d'urgence (en attente d'une hospitalisation)*;
  - *Syndrome coronarien aigu (SCA) en situation d'urgence (en attente d'hospilatisation)*;
  - *Hypoglycémie aiguë chez un patient présentant une diminution de la conscience*.

Note: Le pharmacien peut délivrer des médicaments à usage humain pour la trousse d'urgence d'un prescripteur s'ils ont été prescrits sur un document papier original, daté et signé, reprenant le nom et l'adresse du prescripteur, ainsi que la mention "trousse d'urgence" (AR du 21 janvier 2009).

Tableau If. Que contient la trousse d'urgence du généraliste? (source: WOREL)

1. Convulsions chez l'enfant et l'adulte (voir *ebpracticenet*)
• ampoules de midazolam pour voie intramusculaire : midazolam 15 mg/3 ml et éventuellement aussi une ampoule spécifique pour les enfants jusqu'à 25 kg : midazolam 5 mg/5 ml • éventuellement une ampoule de diazépam et une rectiole (CNK1717602) • éventuellement oxygène sous forme liquide avec masque à oxygène
2. Choc anaphylactique chez l'enfant et l'adulte (*voir ebpracticenet*)

• adrénaline (syn. épinéphrine): un auto-injecteur pour les enfants et un auto-injecteur pour les adultes OU adrénaline amp. 1 mg/ml (1/1.000). Attention à la durée de conservation à température ambiante:
  • les auto-injecteurs: 2 ans (Epipen®) ou 22 mois (Jext®)
  • les ampoules d'adrénaline: 6 mois
• salbutamol en aérosol doseur 100 µg

• méthylprednisolone 40 mg/ml • méthylprednisolone 125 mg/2 ml • méthylprednisolone comprimés de 32 mg • chambre d'inhalation • chambre d'inhalation enfant (Babyhaler) • éventuellement oxygène sous forme liquide avec masque à oxygène
3. Agitation chez l'adulte: sans signes de psychose ni suspicion de psychose (*voir ebpracticenet***)**
• comprimés de lorazépam 1 mg et 2,5 mg (sous forme Expidet ou éventuellement comprimés à avaler habituels) • ampoules de midazolam 15 mg/3 ml (ou 5 mg/5 ml) ou éventuellement ampoules de lorazépam (4 mg/4 ml)* *Les ampoules de lorazépam doivent être conservées au réfrigérateur.
4. Agitation chez l'adulte: probablement due à un psychose (*voir ebpracticenet***)**
• comprimés (fondants) de rispéridone 1 mg ou 2 mg; ou comprimés d'halopéridol 5 mg • comprimés de lorazépam 1 mg et 2,5 mg (sous forme Expidet ou éventuellement comprimés à avaler habituels) • ampoules de midazolam 15 mg/3 ml (ou 5 mg/5 ml) ou éventuellement des ampoules de lorazépam (4 mg/ml)* • ampoules d'halopéridol 5 mg/ml * Les ampoules de lorazépam doivent être conservées au réfrigérateur.
5. Œdème pulmonaire aigu cardiogénique en situation d'urgence (en attente d'une hospitalisation) (*voir ebpracticenet***)**
• comprimés de nitrate d'isosorbide sublingual 5 mg • ampoules de furosémide 20 mg/2 ml • ampoules de morphine 10 mg/ml • éventuellement oxygène sous forme liquide avec masque à oxygène
6. Syndrome coronarien aigu (SCA) en situation d'urgence (en attente d'hospilatisation) (*voir ebpracticenet***)**
• comprimés d'acide acétylsalicylique, de préférence sous forme soluble, au moins 160 mg (325 mg au maximum) • ampoules de morphine 10 mg/ml • éventuellement oxygène sous forme liquide, lunettes et masque à oxygène
7. Hypoglycémie aiguë chez un patient présentant une diminution de la conscience (*voir ebpracticenet***)**
• glucose i.v. (premier choix): dose de départ minimale 5 g, 10 à 15 g au total suffit normalement. Ampoules disponibles à 10%, 20%, 30% ou 50% • matériel pour l'administration i.v. • éventuellement du glucagon (hypokit): 1 ampoule de 1 mg + 1 ml de solution OU poudre nasale de 3 mg

Intro 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques en première ligne

- Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales. La survenue d'une réaction anaphylactique doit être considérée comme une urgence, et il convient dans la pratique ambulatoire d'appeler les services de secours au numéro 112.
- Parmi les **médicaments susceptibles de provoquer des réactions anaphylactiques**, on compte: les IECA et les sartans, les pénicillines, les céphalosporines, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les agents

chimiothérapeutiques, les produits de contraste, les anesthésiques locaux, les vaccins (*voir 12.1.* > Précautions particulières). Des réactions croisées sont possibles, par exemple entre les différentes pénicillines, entre les différents AINS ou entre les pénicillines et certaines céphalosporines.

- Les β-bloquants peuvent aggraver l'évolution d'une réaction anaphylactique et diminuer la réponse à l'adrénaline.
- **Prise en charge de l'anaphylaxie** [source: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (*partie 1, 2020, WOREL*, sur *Ebpracticenet*)]:
  - **En cas de problèmes hémodynamiques ou de problèmes respiratoires, une prise en charge en urgence est nécessaire.**
  - **L'***adrénaline* **(syn. épinéphrine) est l'élément essentiel du traitement et doit être administrée immédiatement en cas de suspicion de choc anaphylactique.**
    - **Dose d'adrénaline:** voir *Tableau Ig.*
    - **Formes pharmaceutiques:** l'adrénaline est disponible sous forme d'auto-injecteurs et d'ampoules:
      - Auto-injecteurs (stylo prérempli) à usage intramusculaire contenant 0,15 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant <20 kg) ou contenant 0,3 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant >20 kg et l'adulte): *voir 1.9.1.*. Durée de conservation à température ambiante: 22 mois (Jext®), 2 ans (Epipen®).
      - Ampoules à 1 mg d'adrénaline/ml: *voir 1.9.1.*. Durée de conservation à température ambiante: 6 mois (durée de conservation au frigo: 3 ans).
    - **Conclusion du WOREL concernant le choix entre auto-injecteurs ou ampoules:** "Les auto-injecteurs peuvent être utilisés par les patients comme par les prestataires de soins. Ils sont conviviaux et ils existent avec des doses ajustées pour les enfants (0,15 mg/dose) et pour les adultes (0,30 mg/dose). Comme les médecins généralistes ne sont appelés à administrer de l'adrénaline que moins d'une fois tous les 10 ans (pour l'anaphylaxie), le choix de la solution la plus conviviale peut certainement être envisagé, mais le prix en est élevé."
    - **Effets indésirables:** l'adrénaline peut être associée à des effets indésirables tels qu'une ischémie myocardique, des arythmies cardiaques et une crise hypertensive, mais ceux-ci sont rares en cas d'administration intramusculaire de doses correctes.
    - **Voie d'administration:**
      - L'administration intramusculaire au niveau de la face latérale de la cuisse est à préférer à l'administration sous-cutanée en raison d'une meilleure absorption en cas d'hypotension.
      - Une injection intraveineuse ne peut être effectuée que par une équipe spécialisée.

Tableau Ig. Dose d'adrénaline (syn. épinéphrine)

- De l'**oxygène** est administré à haut débit au moyen d'un masque à oxygène, s'il est disponible.
- L'inhalation de **β2-mimétiques à courte durée d'action** est recommandée pour soulager les symptômes respiratoires dus à la bronchoconstriction, en cas d'effet insuffisant de l'adrénaline sur la bronchoconstriction.
- Les corticostéroïdes ne sont plus considérés comme un élément essentiel de la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Il n'est pas suffisamment prouvé que les corticostéroïdes aient un effet positif sur la mortalité, et les données probantes concernant leur capacité à raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et à empêcher une détérioration tardive, sont de faible qualité. Le guideline du WOREL conclut que l'administration d'un corticostéroïde peut être "envisagée", mais son administration par le médecin généraliste n'est pas considérée prioritaire. Si l'on décide d'administrer un corticostéroïde, la méthylprednisolone est recommandée à la dose de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 125 mg par voie intramusculaire (de préférence sans conservateur), ou 32 mg par voie orale.
- Le guideline du WOREL ne sélectionne pas d'antihistaminique H_1 pour la trousse d'urgence.

Intro Liste des références

1. Système cardio-vasculaire

1.1. Hypertension
1.2. Angine de poitrine
1.3. Insuffisance cardiaque
1.4. Diurétiques
1.5. Bêta-bloquants
1.6. Antagonistes du calcium
1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
1.8. Antiarythmiques
1.9. Hypotension
1.10. Troubles vasculaires artériels
1.11. Veinotropes et capillarotropes
1.12. Hypolipidémiants
1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire
1.14. Médicaments divers dans des pathologies cardio-vasculaires
1.15. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

1.1. Hypertension

Le traitement médicamenteux de l'hypertension repose principalement sur les médicaments ayant un effet favorable prouvé sur le risque cardio-vasculaire:

- diurétiques (*voir 1.4.*)
- β-bloquants (*voir 1.5.*)
- antagonistes du calcium (*voir 1.6.*)
- IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*)
- sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*)
- associations de ces médicaments (*voir 1.1.4.*)

Aucune étude ne montre un bénéfice sur des critères d'évaluation forts pour les médicaments suivants:

- α-bloquants (*voir 1.1.1.*)
- antihypertenseurs centraux (*voir 1.1.2.*)
- vasodilatateurs (*voir 1.1.3.*)

Les diurétiques, les β-bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- Crise hypertensive
  - L'hypertension est rarement une urgence. Même en cas de valeurs tensionnelles très élevées, une intervention médicamenteuse immédiate n'est nécessaire qu'en présence d'une atteinte progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal, ou en cas de (pré)-éclampsie. En cas de crise hypertensive avec atteinte d'organe ou avec symptômes neurologiques, des antihypertenseurs sont administrés en milieu hospitalier, le plus souvent par voie parentérale; le choix du médicament dépend de la gravité de la crise, des comorbidités éventuelles, de la comédication et des organes cibles touchés.[1] [2] Une chute trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, particulièrement en cas d'accidents vasculaires cérébraux et chez les personnes âgées.[1] [2] En cas de crise hypertensive sans atteinte organique, un traitement par voie orale est instauré ou majoré en suivant les recommandations des guidelines générales sur l'hypertension; il n'existe pas de préparation de premier choix validée.[2]
- Hypertension comme facteur de risque

- L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénales. La plupart des recommandations définissent l'hypertension comme une pression artérielle ⩾ 140/90 mmHg.[3] La prise en charge de l'hypertension est basée sur le risque cardio-vasculaire global du patient[4] , déterminé selon les critères européens SCORE ou SCORE2.[5] [6] La prise en charge sera notamment déterminée par la présence ou l'absence d'atteintes organiques.[4]
- En présence d'une hypertension légère à modérée (< 180/110 mmHg), la tension doit être mesurée plusieurs fois, à différents moments, avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Le diagnostic sera confirmé par automesure tensionnelle à domicile ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.[3] [7]
- Une hypertension secondaire est rare. Ce diagnostic est surtout envisagé chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique.[3]

- Traitement non médicamenteux
  - La prise en charge consiste systématiquement à proposer des mesures hygiéno-diététiques qui diminuent la tension artérielle et le risque cardiovasculaire (sevrage tabagique, modération de la consommation d'alcool, régime méditerranéen, perte de poids, réduction de la consommation de sel, activité physique, réduction du stress). Ces mesures sont souvent – mais pas nécessairement - associées à un traitement médicamenteux.[4]
- Traitement médicamenteux
  - La décision d'instaurer un traitement médicamenteux dépend des valeurs tensionnelles, mais aussi du risque cardio-vasculaire du patient et de la présence d'une atteinte organique (p.ex. hypertrophie ventriculaire gauche, néphropathie avec albuminurie). Chez les patients présentant une hypertension artérielle légère et un faible risque cardio-vasculaire, des modifications du mode de vie peuvent être conseillées dans un premier temps. Un traitement médicamenteux ne sera initié que si la pression artérielle reste supérieure aux valeurs seuils (140/90 mmHg) après plusieurs mois d'adaptation du mode de vie. Chez les patients dont les valeurs tensionnelles sont très élevées (⩾ 180/110 mmHg) ou restent ⩾ 160/100 mmHg, le traitement médicamenteux est instauré d'emblée, en même temps qu'une adaptation du style de vie. Cette stratégie est également suivie en cas de valeurs ⩾ 140/90 mmHg en présence de lésions organiques ou d'un risque cardio-vasculaire fortement accru.[4]
  - Il a été démontré dans des études randomisées que les diurétiques, les β-bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans diminuent la morbidité et/ou la mortalité chez les patients hypertendus.[4] Il ressort de méta-analyses que pour une même diminution de la pression artérielle, les antihypertenseurs de ces différentes classes entraînent une réduction comparable de la morbidité et/ou de la mortalité cardio-vasculaire. Les β-bloquants seraient moins efficaces en prévention d'accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) par rapport à d'autres antihypertenseurs (*voir 1.5.*).[8]
  - La plupart des guides de pratique clinique préconisent d'associer des antihypertenseurs à faibles doses, plutôt que d'utiliser un seul antihypertenseur dont la dose serait augmentée jusqu'à la dose maximale. Ceci parce que les antihypertenseurs utilisés en association ont des modes d'action différents qui peuvent avoir un effet additif sur la baisse de la tension. De plus, les faibles doses peuvent limiter le risque d'effets indésirables. Certains guides de pratique clinique conseillent de débuter directement le traitement avec une association[4] , mais cette recommandation n'est pas basée sur des données d'études randomisées.
  - Certaines caractéristiques du patient et/ou comorbidités peuvent déterminer le choix de l'antihypertenseur.
    - Un diurétique thiazidique à faible dose est un choix bien étayé chez la plupart des patients qui présentent une hypertension non compliquée, vu les nombreuses études à ce sujet, la bonne tolérance et le faible coût [*voir Folia d'avril 2020*].[9] C'est notamment un bon choix en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés.[10] [11] L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.[9]

- Un β-bloquant est justifié chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable, après un infarctus du myocarde, en cas de fibrillation auriculaire ou (en association à d'autres médicaments) en cas d'insuffisance cardiaque.[12]
- Un antagoniste du calcium est justifié en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé[10] et peut être choisi en cas d'angine de poitrine stable.[4]
- Un IECA peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire, par exemple en post-infarctus, et en cas d'albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (diabétique et non diabétique).[4]
- Un sartan peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire, et en cas d'albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (diabétique et non diabétique) mais son usage est moins bien étayé que celui des IECA. Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.[4]
- Certaines données suggèrent que les antagonistes du calcium et les diurétiques seraient plus efficaces que les β-bloquants, les IECA ou les sartans pour traiter l'hypertension chez un patient d'origine africaine.[4 13]

- Chez bon nombre de patients, l'objectif tensionnel ne sera atteint qu'après avoir associé plusieurs antihypertenseurs, en particulier chez les patients qui présentent une hypertension modérée à sévère et/ou un risque cardio-vasculaire élevé justifiant un objectif tensionnel strict.[4] La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés en association, mais l'association d'un IECA à un sartan est déconseillée car ils agissent sur le même système; cette association entraîne une augmentation des effets indésirables sans bénéfice sur les critères d'évaluation cardiovasculaires.[4 14]
- Cibles tensionnelles: les dernières guidelines européennes de l'ESH et de l'ESC proposent une valeur cible inférieure à 130/80 mmHg, si le traitement est bien toléré. Chez les personnes âgées, des cibles plus souples sont proposées (voir rubrique "Patients âgés").[15 7]
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu à vie. En fin de vie ou chez les personnes âgées fragiles, on peut toutefois envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter le traitement antihypertenseur.[16]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les valeurs seuils et les cibles pour le traitement médicamenteux de l'hypertension pendant la grossesse sont peu documentées. La plupart des guidelines fixent actuellement le seuil de traitement à 140/90 mmHg.[17] Des seuils encore plus stricts (< 140/90 mmHg) sont seulement documentés chez des femmes souffrant d'hypertension préexistante.[18] En cas d'hypertension sévère (>160/110 mmHg), la patiente doit être renvoyée à un service spécialisé pour obtenir le plus rapidement possible un contrôle de la tension artérielle.[17]
  - Antihypertenseurs pendant la grossesse:
    - Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur de premier choix. **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués tout au long de la grossesse.**
    - Un β-bloquant est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. Le labétalol est le mieux documenté, mais l'aténolol, le métoprolol et le propranolol sont également considérés comme probablement sûrs. L'utilisation prolongée des β-bloquants précités par la mère pourrait toutefois être associée à un retard de croissance intra-utérin. Les autres β-bloquants ne sont pas suffisamment documentés pendant la grossesse. **L'utilisation d'un β-bloquant au cours du troisième trimestre et pendant l'accouchement peut entraîner de la bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.**
    - Un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est proposé comme alternative (p.ex. lorsqu'un β-bloquant est contre-indiqué).
    - La méthyldopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse, aucune preuve de tératogénicité n'ayant été établie à ce jour. En général, le médicament est bien toléré,

mais il faut tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves (*voir 1.1.2.*).
    - L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée.
    - Dans la plupart des sources, les diurétiques sont déconseillés pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques sont certainement à éviter dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin). Chez les femmes dont l'hypertension était déjà traitée avant leur grossesse par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
    - Pour les autres antihypertenseurs (alpha-bloquants, clonidine et moxonidine, urapidil), les données concernant l'utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes.
  - Les nouveau-nés dont la mère est traitée par des antihypertenseurs doivent être suivis de près, en particulier pendant les premiers jours de vie et en période d'allaitement. Il n'existe cependant aucun consensus concernant les modalités de suivi.
- Allaitement
  - Sont considérés comme sûrs:
    - les β-bloquants suivants: labétalol, métoprolol et propranolol
    - les antagonistes du calcium suivants: nifédipine, nicardipine et vérapamil
    - les IECA suivants: captopril, énalapril, périndopril et quinapril
    - la méthyldopa
  - Les diurétiques peuvent diminuer la lactation.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge non médicamenteuse de l'hypertension artérielle est la même que chez les personnes plus jeunes, à savoir la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (voir la rubrique "Positionnement"). Leur pertinence est cependant à évaluer pour chaque individu et celles-ci doivent être adaptées selon les caractéristiques et désirs du patient âgé.
- Un traitement antihypertenseur est également utile chez les patients de plus de 65 ans, même en cas d'hypertension systolique isolée.[4] Au-delà de 80 ans, les preuves sont moins nombreuses, mais il est généralement conseillé de poursuivre le traitement antihypertenseur lorsque celui-ci est bien toléré.[10] L'instauration d'un traitement peut encore se justifier chez les personnes de plus de 80 ans hypertendues en bonne santé.[4 10]
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu à vie. En fin de vie ou chez les personnes âgées fragiles, on peut toutefois envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter le traitement antihypertenseur.
- Chez les personnes âgées de 65 à 79 ans, le seuil considéré pour initier un traitement médicamenteux est identique à celui de la population générale. Chez les personnes âgées avec 80 ans ou plus, les valeurs seuils pour initier un traitement sont plus élevées (150-160mmHg).[15]
- Chez les personnes âgées, des cibles tensionnelles légèrement plus souples que celles de la population générale sont proposées : chez les plus de 65 ans, une tension systolique de 130-140 mmHg (ou moins si la tolérance est bonne), et chez les plus de 80 ans, une tension systolique de 140-150 mmHg (ou moins si la tolérance est bonne). Chez les personnes âgées vulnérables, les cibles tensionnelles sont à déterminer individuellement, en fonction de la tolérance du patient. [15 7] Il convient d'éviter une baisse trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle, qui pourrait exposer à un risque d'hypoperfusion des organes vitaux.
- La tolérance au traitement est un paramètre à évaluer régulièrement chez la personne âgée. Surtout en début de traitement, il convient de donner des doses faibles et d'augmenter les doses très progressivement, pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables (par ex. hypotension orthostatique)[19] (*voir Folia de juin 2025*).
- Certaines caractéristiques et/ou comorbidités du patient âgé peuvent déterminer le choix de

l'antihypertenseur:

- En l'absence de comorbidités, un diurétique thiazidique ou un antagoniste du calcium sont des choix bien étayés lors de l'initiation d'un traitement médicamenteux (*voir aussi 1.4.1.1.* et *1.6.*).[20]
- En cas de comorbidités, le choix du traitement initial peut se porter sur un IECA/sartan, un antagoniste du calcium ou un bêta-bloquant (*voir aussi 1.5.*, *1.6.* et *1.7.*).
- Une association de plusieurs médicaments est parfois nécessaire. L'utilisation d'associations fixes rend toutefois difficile le titrage des différentes substances actives.

Interactions

Avec tous les antihypertenseurs:

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent inhiber l'effet des antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Le choix d'un antihypertenseur à longue durée d'action permet une seule prise journalière. Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les α-bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées.

1.1.1. Alpha-bloquants

Positionnement

- *Voir 1.1.*
- La place des α-bloquants dans le traitement de l'hypertension est limitée (observation d'une incidence accrue de l'insuffisance cardiaque, en comparaison avec la chlortalidone[23]). Dans les guides de pratique clinique actuels, ils sont seulement proposés, en association à d'autres antihypertenseurs, en cas d'hypertension réfractaire.[4]
- Parmi les α-bloquants disponibles en Belgique, il n'y a plus d'α-bloquant dont l'indication se limite à l'hypertension. Les α-bloquants sont surtout utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (*voir 7.2.1.*). Parmi les α-bloquants abordés au point 7.2.1., seule la térazosine est également enregistrée pour le traitement de l'hypertension.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension *(voir la rubrique "Positionnement")*.

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème, fatigue et somnolence, céphalées, vertiges.

- Dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation.
- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (Floppy Iris Syndrome) lors d'une opération de la cataracte.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- *Voir 1.1.* pour les informations générales sur la prise en charge de l'hypertension chez le patient âgé.
- Les précautions d'emploi des alpha-bloquants sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Précautions particulières").
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout à l'instauration du traitement (première dose) et en cas d'hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées.

1.1.2. Antihypertenseurs centraux

Positionnement

- *Voir 1.1.*
- La place des antihypertenseurs centraux dans la prise en charge de l'hypertension artérielle est limitée, leur impact sur la morbidité et la mortalité étant peu documenté.
- La méthyldopa est traditionnellement utilisée en cas d'hypertension artérielle pendant la grossesse. La méthyldopa est une alternative acceptable à un bêta-bloquant ou à un antagoniste du calcium.[17] En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte de ses effets indésirables potentiellement graves. Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
- La clonidine i.v. est aussi utilisée en anesthésie générale (indication qui ne figure pas dans le RCP, *voir 18.1.5.*).
- La guanfacine, qui n'est plus utilisée comme antihypertenseur, est utilisée dans le traitement du TDAH chez l'enfant, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (*voir 10.4.*).[24 25] La clonidine (à libération modifiée, non disponible en Belgique) est également utilisée *off-label* dans cette indication, sur la base de preuves limitées.[24 25]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Clonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie.
- Méthyldopa: dépression; affection hépatique aiguë (RCP).
- Moxonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie, insuffisance cardiaque sévère.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Clonidine: sédation, fatigue, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, augmentation transitoire de la pression artérielle en cas d'injection intraveineuse rapide.
- Méthyldopa: sédation, asthénie, céphalées, vertiges, dépression, nausées, troubles hépatiques, bradycardie, hypotension orthostatique, rétention hydrosodée, œdème, congestion nasale, dysfonction érectile, diminution de la libido, anémie hémolytique avec test de Coombs positif.
- Moxonidine: sédation, asthénie, sécheresse buccale, céphalées, vertiges, troubles du sommeil, nausées, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, prurit, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, mortalité accrue chez les patients insuffisants cardiaques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1*.
- Grossesse:
  - La méthyldopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse, aucune preuve de tératogénicité n'ayant été établie à ce jour. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves.
  - Clonidine et moxonidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Utilisée en fin de grossesse, la clonidine pourrait exposer le nouveau-né à un risque de rebond hypertensif.
- Allaitement:
  - L'utilisation de la méthyldopa pendant l'allaitement est probablement sûre. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les nourrissons allaités.
  - La clonidine passe dans le lait maternel et peut atteindre des concentrations élevées chez le nourrisson, avec un risque d'effets indésirables et une diminution de la lactation. L'utilisation d'un autre antihypertenseur est plus sûre.
  - Moxonidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la moxonidine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- *Voir 1.1.* pour les informations générales sur la prise en charge de l'hypertension chez le patient âgé.
- Les précautions d'emploi des antihypertenseurs centraux sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Précautions particulières") mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La moxonidine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La clonidine et le méthyldopa nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport

bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux par la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés.
- Diminution de l'absorption de la méthyldopa en cas d'utilisation concomitante de fer.
- Clonidine (et peut-être aussi la moxonidine): risque accru d'hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement chez les patients qui utilisent en outre un β-bloquant.

Précautions particulières

- Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout à l'instauration du traitement et en cas d'hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées.
- Clonidine et moxonidine: attention de ne pas interrompre brutalement le traitement en raison du risque d'hypertension de rebond.

1.1.3. Vasodilatateurs

L'urapidil possède des propriétés alpha-bloquantes en plus de ses propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- *Voir 1.1.*
- En l'absence d'études à long terme avec des critères d'évaluation forts, la place des vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension est limitée.
- L'hydralazine et la dihydralazine ne sont pas disponibles comme spécialités en Belgique. Elles sont parfois utilisées (importées de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*) dans le traitement des crises hypertensives. Elles sont parfois préparées en magistrale en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.[4]

Indications (synthèse du RCP)

- Urapidil:
  - Crises hypertensives.
  - Hypertension périopératoire.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème.
- Hydralazine: aussi, rarement, syndrome pseudo-lupique (après un traitement prolongé à forte dose), insuffisance rénale aiguë.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*

du chapitre *1.1.*

- Grossesse:
  - L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation au cours du premier trimestre de grossesse (pas ou peu d'informations). Les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Urapidil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- *Voir 1.1.* pour les informations générales sur la prise en charge de l'hypertension chez le patient âgé.
- Les précautions d'emploi des vasodilatateurs sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Précautions particulières").
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout à l'instauration du traitement et en cas d'hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées.

1.1.4. Associations

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique.[4] En cas d'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant est en cause. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.
- Certaines associations sont plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément.
- Certaines organisations internationales conseillent d'utiliser des associations en traitement initial[4], mais cette recommandation ne repose pas sur des données d'études randomisées [*voir Folia de mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension, lorsque l'utilisation concomitante de deux antihypertenseurs ou plus s'avère nécessaire (*voir 1.1.*).
- Pour certaines associations, également: maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus; *voir 1.2.*) et insuffisance cardiaque chronique (*voir 1.3.*).

Contre-indications

- Thiazides et apparentés
  - Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
  - Allergie aux sulfamidés.
  - Goutte active.
  - Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Bêta-bloquants
  - Bradycardie sévère ou symptomatique.
  - Maladie du nœud sinusal.
  - Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
  - Asthme (surtout les β-bloquants non cardiosélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β-bloquants non cardiosélectifs (voir rubrique “Précautions particulières”).
  - Hypotension artérielle sévère ou symptomatique.
  - Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée.
  - Vasculopathies périphériques sévères.
  - Association au vérapamil par voie intraveineuse (voir rubrique “Interactions”).
  - Nébivolol: insuffisance hépatique (RCP).
- Dihydropyridines
  - Insuffisance cardiaque non traitée.
  - Angor instable.
  - Infarctus du myocarde récent.
  - Lercanidipine: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
  - Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la félodipine et la lercanidipine, sont considérés comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.
- IECA
  - **Grossesse.**
  - Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
  - Hyperkaliémie.
  - Antécédents d'angiœdème sous IECA, angiœdème héréditaire ou idiopathique.
  - Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
  - Zofénopril: insuffisance hépatique sévère (RCP).
  - Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, les IECA sont considérés comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.
- Sartans
  - **Grossesse.**
  - Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
  - Hyperkaliémie.
  - L’insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans.
  - Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, tous les sartans sont considérés comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Thiazides et apparentés
  - Déshydratation avec sensation de bouche sèche, hypotension orthostatique, vertiges, perte d’appétit.
  - Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium.
  - Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).

- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme, étant donné que, malgré ces effets, les thiazides entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.
- Dermatite, éruption cutanée.[26 27]
- Prurit.
- Troubles de l'érection.
- Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

- Bêta-bloquants
  - Fatigue et diminution de la capacité à l'effort.
  - Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β-bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
  - Hypotension (orthostatique).
  - Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β-bloquants cardiosélectifs.
  - Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β-bloquants à effet vasodilatateur.
  - Troubles de l'érection.
  - Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β-bloquants à caractère lipophile.
  - Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
  - Exacerbation du psoriasis.
  - Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
  - Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycéridémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les β-bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.
  - Troubles digestifs (par ex. nausées, troubles du transit…).
- Dihydropyridines
  - Vasodilatation périphérique avec hypotension, tachycardie réflexe, palpitations, malaise, bouffeés de chaleur, flush cutané, céphalées, œdème malléolaire.
  - Troubles visuels, fatigue, vertiges.
  - Troubles digestifs (par ex. nausées, modification du transit).
  - Dermatite, éruption cutanée.[27]
  - Hyperplasie gingivale.
- IECA
  - Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
  - Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
  - Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
  - Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
  - Éruption cutanée.

- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût
- Angiœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angiœdème non lié à la prise d'IECA)

- Sartans
  - Ceux des IECA, sauf que la toux et l'angiœdème sont plus rares.
  - Olmésartan: aussi entéropathie sévère avec atrophie villositaire et diarrhée sévère (rare) [*voir Folia de février 2014* et *Folia de janvier 2025*] et hépatite auto-immune.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
- Thiazides et apparentés
  - Grossesse:
    - La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
    - Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un diurétique thiazidique ou apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
    - Hydrochlorothiazide: il n'y a pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant. L'hydrochlorothiazide peut diminuer le débit sanguin utéroplacentaire lorsque le traitement est initié en cours de grossesse. Il est donc déconseillé d'initier cette préparation pendant la grossesse.
    - Chlorthalidone et indapamide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
    - Les diurétiques thiazidiques ont été associés à certains effets indésirables chez l'enfant à naître (hypoglycémie, thrombopénie, hyponatrémie et hypokaliémie).
  - Allaitement:
    - Les diurétiques peuvent inhiber la lactation.
    - L'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement est probablement sûre.
    - L'utilisation de la chlorthalidone est déconseillée pendant l'allaitement en raison du risque d'accumulation dû à sa longue demi-vie.
    - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'indapamide pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Bêta-bloquants
  - Grossesse:
    - Plusieurs sources considèrent les β-bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse. Le labétalol est le mieux documenté, mais l'aténolol, le métoprolol et le propranolol sont également considérés comme probablement sûrs. L'utilisation prolongée des β-bloquants précités par la mère pourrait toutefois être associée à un retard de croissance intra-utérin. Les autres β-bloquants ne sont pas suffisamment documentés pendant la grossesse.
    - L'utilisation d'un β-bloquant au cours du troisième trimestre et pendant l'accouchement peut provoquer une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né. Aux alentours de l'accouchement, il est conseillé de suivre par monitoring le rythme cardiaque de l'enfant.
  - Allaitement: l'usage du labétalol, du métoprolol et du propranolol est sûr. L'acébutolol, l'aténolol et le sotalol atteignent des concentrations élevées dans le lait maternel et ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.
- Dihydropyridines

- Grossesse: En cas de contre-indication à un β-bloquant (premier choix dans l'hypertension pendant la grossesse selon la plupart des sources), un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est suggéré comme alternative.
- Allaitement: la nifédipine et la nicardipine sont les dihydropyridines les mieux documentées pendant l'allaitement et sont considérées comme sûres.

- IECA et sartans
  - Grossesse: **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (***voir Folia de février 2012***,** *1.7.1.* **et** *1.7.2.***).**
  - Allaitement: l'énalapril et le périndopril sont considérés comme sûrs en cours d'allaitement. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des autres IECA et des sartans pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- *Voir 1.4.1.1.*, *1.5.*, *1.6.1.*, *1.7.1.* et *1.7.2.* pour consulter les rubriques "patients âgés" des classes médicamenteuses concernées.
- Les précautions d'emploi des associations d'hypertenseurs sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Précautions particulières") mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Certaines associations nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Certaines associations nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Thiazides et apparentés
  - Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
  - Risque accru d'hypokaliémie en cas d'associations aux corticostéroïdes, aux laxatifs, à l'amphotericine B ou à l'ACTH.
  - Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association aux ISRS, diurétiques de l'anse ou carbamazépine.
  - Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
  - Augmentation de la lithémie.
  - Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium ou à la vitamine D.
  - Ralentissement de l'élimination rénale de produits cytotoxiques (par ex. méthotrexate, cyclophosphamide) et renforcement de leurs effets myélosuppresseurs.
- Bêta-bloquants
  - Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil et, dans une moindre mesure, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β-bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation**

chronique de vérapamil.

- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine ou en cas d'utilisation concomitante de gouttes oculaires à base de bêta-bloquants.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β-bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β2-mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les β-bloquants non sélectifs (voir aussi rubrique *"Précautions particulières"*).
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Le métoprolol et le nébivolol sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- Dihydropyridines
  - L'amlodipine, la félodipine et la lercanidipine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Après administration orale, certaines dihydropyridines (p.ex. la félodipine) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.
- IECA
  - **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
  - Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
  - Risque légèrement accru d'hypoglycémie chez les patients sous insuline, sulfamidés hypoglycémiants, glinides.
  - Augmentation de la lithémie.
  - Risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angiœdème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).
- Sartans
  - **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
  - Détérioration supplémentaire de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique.
  - Augmentation de la lithémie.
  - Le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Pour de nombreuses associations, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique (sévère) sont mentionnées comme contre-indications dans les RCP.

- Thiazides et apparentés
  - Vérifier la kaliémie et la natrémie avant l'instauration du traitement puis après 2 à 3 semaines de traitement et en cas de suspicion de troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, symptômes faisant évoquer une hyponatrémie ou une hypokaliémie), en particulier chez le sujet âgé.
  - Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
  - Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
  - L'hypokaliémie éventuellement induite par les thiazides et apparentés peut augmenter l'intervalle QT.
- Bêta-bloquants
  - Il est recommandé de débuter le traitement par la dose la plus faible possible.
  - L'arrêt d'un traitement par β-bloquants doit se faire par réduction progressive de la dose quotidienne sur une période d'au moins 2 semaines, en particulier chez les patients coronariens. Un arrêt brutal peut provoquer de la tachycardie, de l'hypertension, un angor sévère, un infarctus du myocarde ou une fibrillation ventriculaire.
  - Lorsque les β-bloquants sont instaurés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il existe un risque d'aggravation initiale de l'insuffisance cardiaque.
  - Les β-bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose [*voir Folia februari 2012*]. La cardiosélectivité β1 diminue en augmentant la dose.
  - La prudence est de mise en cas de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
  - Les β-bloquants peuvent masquer les signes d'hypoglycémie.
  - Cirrhose hépatique: sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, aussi bien le nébivolol que le métoprolol sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose (ce dernier toutefois uniquement en cas de cirrhose sévère).
- Dihydropyridines
  - Chez les patients insuffisants cardiaques, la prudence est de mise avec les dihydropyridines car elles peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité (RCP). Si une augmentation posologique est nécessaire, elle doit se faire avec précaution.
- IECA
  - Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement en raison du risque de détérioration de la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
  - Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique "Effets indésirables"), il est recommandé de débuter le traitement par une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
  - En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débuter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
  - Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines plus tard.
  - Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'IECA pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
  - Chez le patient avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m^2), envisager l'interruption temporaire de l'IECA en cas de recours à une imagerie utilisant un produit de contraste

iodé.[28]

- Sartans
  - Les précautions particulières des sartans sont les mêmes que celles des IECA.

Posologie

- Certaines associations contiennent des doses de principes actifs plus faibles que celles utilisées en monothérapie, afin de réduire le risque d'effets indésirables; d'autres associations contiennent les doses habituelles et sont utilisées pour le traitement de l'hypertension sévère. Nous ne proposons pas de posologie ci-dessous. Tous ces produits sont généralement à prendre une fois par jour.

1.2. Angine de poitrine

Seuls les médicaments ayant l'angine de poitrine comme indication principale sont repris dans ce chapitre. Les bêta-bloquants et les antagonistes du calcium ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts (*voir 1.5.* et *1.6.*).

Positionnement

- Angor instable
  - L'angor instable est une urgence qui nécessite une hospitalisation.[29] Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques (dérivés nitrés et éventuellement β-bloquants), des antiagrégants (acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$) et des anticoagulants (héparines, fondaparinux ou bivaluridine). Parfois, une revascularisation rapide (angioplastie coronaire transluminale percutanée ou pontage aorto-coronarien) est également nécessaire.[30] Si le traitement antiagrégant est déjà commencé à domicile, il est important d'utiliser une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 325 mg); si seuls des comprimés gastro-résistants sont disponibles, il faut demander au patient de les croquer (*voir 2.1.1.1.*).[29]
- Crise aiguë d'angine de poitrine ou prévention d'une crise avant un effort ou un stress
  - Administration sublinguale d'un dérivé nitré (*voir 1.2.1.1.*).[31]
  - Le dinitrate d'isosorbide sublingual 5 mg n'est plus commercialisé depuis septembre 2026. Une spécialité sublinguale est disponible à l'importation via le pharmacien et sur prescription médicale. Pour la procédure: voir *Intro 2.11.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique*.
- Traitement d'entretien de l'angor stable
  - Outre les traitements médicamenteux et interventionnels, les mesures hygiéno-diététiques occupent également une place importante dans la prise en charge des patients atteints de coronaropathie : revalidation cardiaque, activité physique régulière, régime méditerranéen, modération de la consommation d'alcool, contrôle du poids, sevrage tabagique, gestion du stress.[31]
  - Dans le traitement médicamenteux de l'angor stable, les bêta-bloquants (*voir 1.5.*) ont démontré des bénéfices cardiovasculaires pour certaines populations de patients.[31]
  - Les antagonistes du calcium (*voir 1.6.*) et les dérivés nitrés semblent apporter, quant à eux, un bénéfice exclusivement symptomatique.[31]
  - La molsidomine, l'ivabradine et la ranolazine ont une place plus incertaine dans le traitement de l'angine de poitrine.[31]
    - La molsidomine possède quelques propriétés des dérivés nitrés. La molsidomine n'a fait l'objet que de très peu d'études cliniques de qualité; il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.
    - L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal. Aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité n'a été observé à long terme; le rapport bénéfice/risque est incertain [*voir Folia de janvier 2013 et Folia de janvier 2015*].[31 32]
    - La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet

modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [*voir Folia d'avril 2021*].

- Chez tous les patients angoreux stables et certainement après un syndrome coronarien aigu, l'administration d'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) et d'une statine (*voir 1.12.1.*) sera également initiée en prévention secondaire (sauf contre-indications).
- Dans quelques études plus anciennes, certains IECA (périndopril, ramipril) ont été associés à un effet cardioprotecteur additionnel limité chez des patients présentant une maladie coronarienne chronique et/ou présentant un risque cardiovasculaire élevé, lorsqu'ils étaient ajoutés à un traitement existant (qui n'était pas optimal, selon les normes actuelles).[31] [33] [34] Nombre de ces patients présentaient une ou plusieurs pathologies justifiant de toute façon le recours à un IECA selon les guidelines actuelles (antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque).
- Chez les patients angoreux stables, une approche interventionnelle (stenting, pontage aorto-coronaire) induit un contrôle symptomatique légèrement meilleur que l'approche médicamenteuse, en particulier chez les patients dont les crises d'angor sont fréquentes. Toutefois, à long terme, on n'observe pas de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires [*voir Folia de mars 2021*].

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'angine de poitrine (angor stable, angor instable, prévention des crises aiguës) est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique *"Positionnement"*).
- Etant donné la plus grande vulnérabilité des personnes âgées aux effets secondaires des médicaments proposés ainsi qu'une plus grande prévalence de patients avec des comorbidités et donc polymédiqués, le rapport bénéfice-risque des médicaments doit être évaluée avec prudence et en concertation avec le patient.
- Si les mesures hygiéno-diététiques gardent leur importance quelle que soit la situation du patient, celles-ci doivent être adaptées selon les caractéristiques et désirs du patient âgé.
- En complément des mesures hygiéno-diététiques et d'un traitement médicamenteux optimal, une approche interventionnelle sera évaluée en concertation avec le patient et après une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques.
- Pour consulter la sélection médicamenteuse du **Formulaire de soins aux personnes âgées** dans le cadre de la prévention cardiovasculaire secondaire (cardiopathie ischémique, post-AVC, artériopathie périphérique symptomatique), *voir 1.12.1.* et *2.1.1.*.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de l'angine de poitrine chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.*, *1.6.* et *1.7.*.

1.2.1. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés entraînent une dilatation veineuse avec pour conséquence une diminution de la précharge; ils exercent aussi un effet vasodilatateur direct au niveau des artérioles et des artères coronaires.
Le dinitrate d'isosorbide sublingual 5 mg n'est plus commercialisé depuis septembre 2026. Une spécialité sublinguale est disponible à l'importation via le pharmacien et sur prescription médicale. Pour la procédure: voir *Intro 2.11.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique*.

Positionnement

- *Voir 1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Voie sublinguale:
  - Prévention et traitement des crises d'angine de poitrine.

- Voie orale:
  - Prévention des crises d'angine de poitrine.
  - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
  - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique.
- Voie transdermique:
  - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
- Voie intraveineuse:
  - Angine de poitrine instable ou réfractaire.
  - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique persistante.
  - Infarctus aigu du myocarde.

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Cardiomyopathie obstructive, sténose aortique et/ou sténose mitrale.
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Anémie sévère.

Effets indésirables

- Céphalées (surtout au début du traitement).
- Hypotension orthostatique (surtout en cas d'hypovolémie) avec vertiges et tachycardie réflexe.
- Nausées, vomissements, dyspepsie, flush, somnolence, asthénie.
- Systèmes transdermiques: aussi irritation cutanée.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des dérivés nitrés pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des dérivés nitrés sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'utilisation des dérivés nitrés par voie sublinguale nécessite une attention particulière chez les patients âgés en raison du risque d'hypotension artérielle.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (dinitrate d'isosorbide et nitroglycérine) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Hypotension en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs ou à l'alcool.
- **L'association dérivés nitrés et inhibiteurs de la phosophodiestérase de type 5 (***voir 7.3.1.***) est contre-indiquée** en raison du risque d'hypotension sévère, d'insuffisance cardiaque et, rarement, d'infarctus du myocarde et de décès.
- Hypotension sévère en cas d'association au riociguat (*voir 1.14.*).

Précautions particulières

- L'usage des dérivés nitrés est contre-indiqué en cas de pathologies du cœur droit, comme une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde (risque de choc).
- Prudence en cas d'infarctus du myocarde récent, d'athérosclérose coronaire et de sclérose cérébrale importante.
- Ne pas administrer le traitement si un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 a été utilisé dans les dernières 24 voire 48 heures.

- Voie sublinguale/orale
  - Avec des doses élevées et lors des premières administrations, il faut recommander au patient de prendre les dérivés nitrés à usage sublingual en position assise ou couchée étant donné le risque d'hypotension, de tachycardie réflexe et de syncope.
  - Pour la voie sublinguale: expliquer clairement au patient qu'un contact étroit du médicament avec les muqueuses buccales est nécessaire.
  - En cas d'effet insuffisant des dérivés nitrés administrés par voie sublinguale, le patient doit demander un avis médical urgent afin d'exclure un éventuel infarctus du myocarde.
- Voie transdermique
  - Particulièrement au début du traitement ou à l'occasion d'une adaptation de la dose, la forme transdermique peut également provoquer des hypotensions orthostatiques, des malaises et des vertiges (et exceptionnellement des syncopes en cas de surdosage).
  - En utilisation chronique, les dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de tolérance, avec diminution de leur efficacité, surtout en cas de concentrations plasmatiques élevées ininterrompues, comme c'est le cas lors de l'usage de préparations transdermiques et en cas d'usage intraveineux. Des périodes intermittentes sans dérivés nitrés sont alors généralement introduites, p.ex. en ne donnant pas de dose le soir ou en retirant le système transdermique pendant au moins 8 heures.
  - Les systèmes transdermiques à base de nitroglycérine ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP.
  - Le dispositif transdermique doit être remplacé chaque jour. La peau doit être intacte, sèche et propre. L'application se fait sur le thorax ou sur le bras. Le dispositif se fixe facilement sur la peau et reste en place malgré la baignade ou l'effort physique. De nouveaux dispositifs transdermiques ne peuvent être appliqués au même endroit pendant plusieurs jours.
  - La plupart des systèmes transdermiques doivent être retirés du thorax en cas de défibrillation, de cardioversion électrique ou de diathermie. Pour des raisons de sécurité, il est préférable de consulter le RCP.

1.2.1.1. Voie sublinguale et/ou orale

1.2.1.2. Voie transdermique

1.2.1.3. Voie intraveineuse

1.2.2. Molsidomine

Positionnement

- *Voir 1.2.*.
- La molsidomine est très peu étudiée; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine, traitement chronique.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la molsidomine pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de la molsidomine sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

- Ceux des dérivés nitrés (*voir 1.2.1.*): l'apparition d'une tolérance ne peut être exclue.

1.2.3. Ivabradine

Positionnement

- L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal.
- Le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine n'est pas clair:
  - Dans l'angine de poitrine, davantage d'études sont nécessaire pour clarifier la sécurité et l'efficacité de l'ivabradine dans cette indication (*voir 1.2.*).[35]
  - Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, le nombre d'hospitalisations diminue et la capacité à l'effort augmente mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité (*voir 1.3.*).[36]

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine: traitement d'entretien en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β-bloquants, ou en association aux β-bloquants si leur efficacité est insuffisante chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ⩾ 70 battements/min.
- Insuffisance cardiaque chronique (de classe NYHA II à IV) avec dysfonction systolique, en association au traitement standard ou en cas de contre-indication aux β-bloquants, chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ⩾ 75 battements/min.

Contre-indications

- Fréquence cardiaque < 70 battements/min.
- Maladie du nœud sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré, dépendance au stimulateur cardiaque.
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral; angor instable.
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë, choc cardiogénique.
- Hypotension sévère (<90/50 mmHg).
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Utilisation simultanée du diltiazem ou du vérapamil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*), risque qui peut être exacerbé par la diminution de la fréquence cardiaque.
- Très fréquent: phosphènes (flash lumineux) au début du traitement, généralement transitoires; vue trouble.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'ivabradine pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine n'est pas clair (voir rubrique *"Positionnement"*). Ceci vaut certainement aussi pour la personne âgée multimorbide.
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments allongeant l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), dû à l'effet bradycardisant de l'ivabradine.
- Risque de bradycardie sévère en cas d'association avec des β-bloquants, le vérapamil ou le diltiazem.
- L'ivabradine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

1.2.4. Ranolazine

Positionnement

- *Voir 1.2.*
- La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [*voir Folia april 2021*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique, en association, de l'angor stable, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux antiangoreux de première intention.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique modérée (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables de la ranolazine sont dose-dépendants: vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, asthénie.
- Léger allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- La ranolazine est substrat et inhibiteur du CYP3A4, du CYP2D6 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la ranolazine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- La ranolazine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et

déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Précautions particulières

- La prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant rénal léger à modéré, ainsi que chez l'insuffisant hépatique léger.

1.3. Insuffisance cardiaque

Seuls les médicaments ayant l'insuffisance cardiaque comme indication principale sont repris dans ce chapitre. Les diurétiques, les bêta-bloquants, les IECA/sartans et les gliflozines ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts (*voir 1.4.2.*, *1.5.*, *1.6.*, *1.7.*, *5.1.9.*).

Positionnement

- Insuffisance cardiaque aiguë
  - L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence qui nécessite l'administration, en phase préhospitalière, de diurétiques de l'anse par voie parentérale.[37] Des dérivés nitrés peuvent éventuellement être administrés, surtout en cas de tension artérielle supérieure à la tension artérielle connue et après évaluation du rapport bénéfice/risque (risque d'hypotension).[37] La morphine peut être administrée en cas d'anxiété, de douleur ou de détresse mais n'est pas conseillée en ambulatoire en raison du risque d'hypotension.[37 38] L'oxygène est administré en cas de baisse de la saturation en oxygène.[37 39] En milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse d'acétazolamide[40] , de dérivés nitrés, de milrinone, de lévosimendan, de dobutamine ou de digoxine (seulement en cas d'insuffisance cardiaque associée à une FA avec réponse ventriculaire rapide).[39 41 42]
- Insuffisance cardiaque chronique
  - Voir *guideline du WOREL sur l'insuffisance cardiaque chronique*.
  - Les diurétiques soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque chronique. En général, les diurétiques de l'anse sont préférés dans cette indication en raison de leur effet diurétique plus puissant. Il convient d'utiliser la dose minimale efficace du diurétique; à cette fin, il est utile d'établir un poids optimal et de peser régulièrement le patient.[43 36 44]
  - Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite (HFrEF):
    - Selon les guidelines actuelles, le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite consiste en une association de quatre médicaments ("*foundational therapy*"): un inhibiteur du système rénine-angiotensine (IECA, sartan ou complexe sacubitril/valsartan), un bêta-bloquant, un antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes et une gliflozine [*voir Folia de septembre 2025*].[43 36]
      - Les **IECA** ont un effet positif sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires et augmentent la qualité de vie du patient.[43 36]
      - Les **sartans** sont moins documentés que les IECA dans l'insuffisance cardiaque et ont seulement une place lorsque les IECA ne sont pas bien tolérés (p.ex. en raison d'une toux).[43 36] Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [*voir Folia de septembre 2013*].[36 14]
      - Le **complexe sacubitril/valsartan** peut être envisagé dans une population sélectionnée en remplacement d'un IECA ou d'un sartan (*voir 1.3.2.*, *Folia de décembre 2016 et Folia d'août 2022*).[43 36] Certains guides de pratique clinique le proposent également en traitement initial, à la place d'un IECA ou d'un sartan, mais ceci est peu étayé par des données d'études.

- Les **β-bloquants** augmentent la qualité de vie et l'espérance de vie. Ils sont initiés dès que le patient est stable.[43 36]
- Les **antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes** (spironolactone ou éplérénone) ont seulement été étudiés chez des patients dont les symptômes persistaient sous un traitement de fond adéquat avec un IECA et un β-bloquant. Ils avaient un effet positif sur la mortalité et la morbidité.[43 36]
- Chez les patients dont les symptômes persistent sous un traitement de fond adéquat avec un IECA ou un sartan et un β-bloquant, certaines **gliflozines** (*voir 5.1.9.*) semblent avoir un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et peut-être aussi sur la mortalité cardio-vasculaire, aussi bien chez les diabétiques que les non-diabétiques [*voir Folia de février 2021*]. Dans les guides de pratique clinique, elles sont déjà intégrées dans le traitement de fond de tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [43 36] , bien qu'elles n'aient été étudiées qu'en complément d'un traitement existant chez des patients dont les symptômes persistaient sous le traitement existant.
- Les guidelines préconisent une introduction séquentielle rapide ou simultanée de ces médicaments.[43 36] Les recommandations relatives à ce traitement de fond à titration rapide reposent sur l'avis d'experts; l'efficacité de cette stratégie n'a pas été étudiée dans le cadre d'études contrôlées randomisées.[43] Les guidelines ne proposent pas d'algorithme clair pour l'introduction et la titration de ces médicaments.
- Les inhibiteurs du SRA, les bêta-bloquants et les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes sont introduits à faibles doses et augmentés progressivement jusqu'aux doses habituelles, dans la mesure où elles sont tolérées.[43] Dans le contexte d'une introduction et titration rapides de la quadrithérapie, comme le préconisent les guidelines actuelles, il est difficile de déterminer quel médicament est responsable des effets indésirables éventuellement observés.

- En cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux bêta-bloquants,l'association d'**ivabradine** (*voir 1.2.3.*) peut être envisagée en présence d'une fréquence cardiaque ⩾ 75 battements/minute et d'un rythme sinusal. Le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair.[36 45 46]
- La place du **vériciguat** (*voir 1.3.3.*) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite est incertaine. Il a seulement été étudié chez des patients ayant récemment présenté un épisode de décompensation. Dans cette population, il diminuait le nombre d'hospitalisations, sans effet sur la mortalité [*voir Folia de mai 2024*].[36]
- La place des **dérivés nitrés** dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est controversée. Ils ne sont plus mentionnés dans les guidelines.
- Les **glycosides digitaliques** peuvent réduire les symptômes chez certains patients mais n'ont pas d'effet prouvé sur la mortalité. Ils ne sont plus recommandés en soins primaires dans la guideline du WOREL.[43 36]
- Dans les études, les bénéfices cliniques d'un **traitement ferrique par voie intraveineuse** sont controversés. Il est possible que seuls certains sous-groupes de patients avec une fraction d'éjection réduite pourraient réellement bénéficier d'un tel traitement. La guideline du WOREL propose d'envisager un traitement ferrique par voie intraveineuse chez les patients HFrEF présentant une carence en fer, avec ou sans anémie.[43]

- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF):
  - Les études menées spécifiquement dans cette population sont peu nombreuses. Par ailleurs, toutes les études n'appliquent pas les mêmes valeurs limites de fraction d'éjection pour l'inclusion des patients. De ce fait, les patients atteints d'HFmrEF sont tantôt repris dans des études portant sur des patients présentant une fraction d'éjection réduite, tantôt sur des patients avec une fraction d'éjection préservée. Ceci explique les différences pouvant être observées d'un guide de pratique à un autre: certaines guidelines (comme le WOREL) associent l'HFmrEF à

l'HFpEF alors que d'autres (comme le NICE ou le NHG) l'associent à l'HFrEF [*voir Folia de septembre 2025*].

- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF):
  - Les **IECA/sartans** et **bêta-bloquants** n'ont pas montré d'effet positif sur la survie dans cette pathologie [*voir Folia de décembre 2020 et Folia de mai 2022*].
  - Certaines guidelines, comme celle du WOREL, recommandent les **gliflozines** chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée, car elles se sont révélées plus efficaces que le placebo sur un critère d'évaluation composite de morbidité et de mortalité.[43] [44]
  - Certaines guidelines recommandent d'envisager un **antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes** en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée car l'essai clinique FINEARTS a montré, chez ces patients, un effet bénéfique de la finérénone sur un critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire.[47] [48] L'applicabilité de ces résultats aux autres antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes est incertaine.[43]
  - Le traitement doit en outre être axé essentiellement sur le contrôle de la tension artérielle et l'équilibre hydrique, et sur la détection et le traitement adéquat des comorbidités, telles que coronaropathie, fibrillation auriculaire, obésité, diabète, insuffisance rénale et hypertension pulmonaire [*voir Folia de décembre 2020*].[44]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, l'accent est souvent mis sur le soulagement des symptômes et sur la qualité de vie, et non sur le pronostic et l'espérance de vie. Les patients (fort) âgés manquent souvent d'informations sur la sévérité et la gravité de leur insuffisance cardiaque; or, ceci permettrait d'améliorer l'auto-traitement, de mieux gérer les situations d'urgence et une planification anticipée des soins (advanced care planning).
- Une forte majorité des études d'intervention ne concernent pas spécifiquement des personnes (fort) âgées. Il est cependant admis que le traitement médicamenteux doit être suivi chez les personnes âgées comme chez les patients plus jeunes, pour autant que l'absence d'effets indésirables ou d'interactions avec d'autres médicaments le permette.
- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque est donc globalement la même que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*). Cependant, des études incluant davantage de personnes (très) âgées sont nécessaires pour déterminer la place de l'association sacubitril/valsartan, de l'ivabradine ou des gliflozines.
- Les précautions d'emploi des médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*). Mais il convient de rappeler que la population âgée est plus sensible aux effets indésirables des médicaments (par ex. hypotension); cette vulnérabilité est d'autant plus marquée que la population âgée peut présenter une altération de la fonction rénale et qu'elle est souvent exposée à une polypharmacie.
- Pour consulter les médicaments qui ont été sélectionnés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez la personne âgée, *voir 1.4.*, *1.5.* et *1.7.*.

Précautions particulières

- Un suivi rigoureux de la fonction rénale et des électrolytes (en particulier la kaliémie) est nécessaire chez les patients traités par un IECA, un sartan ou le complexe sacubitril/valsartan, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone: effectuer des contrôles avant d'initier le traitement, au moment d'ajuster les doses et ensuite tous les six mois à tous les ans chez les patients stables, ou plus fréquemment chez les patients à haut risque (décompensation, personnes âgées vulnérables, patients dont la fonction rénale est fortement altérée).[49]
- Pour éviter une hypotension, chaque médicament sera initié à faible dose puis augmenté très

progressivement. Ceci vaut particulièrement pour les β-bloquants utilisés dans cette indication.

1.3.1. Glycosides digitaliques

Positionnement

- La digoxine n'a plus qu'une place très limitée dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (*voir 1.3.*).
- La digoxine est parfois encore utilisée dans la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire pour ralentir la fréquence ventriculaire, mais les β-bloquants ou les antagonistes du calcium vérapamil ou diltiazem sont mieux documentés et leur utilisation est plus sûre (*voir 1.8.*).
- La métildigoxine a probablement les mêmes propriétés, effets indésirables et interactions que la digoxine, mais la digoxine est beaucoup mieux documentée et bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire: pour ralentir un rythme ventriculaire rapide (*rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire, sans remise en rythme sinusal, *voir 1.8.*) ou en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique due à la fibrillation auriculaire.
- Insuffisance cardiaque grave en cas de réponse insuffisante à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Arythmies supraventriculaires associées à une voie de conduction auriculo-ventriculaire accessoire (ex. syndrome de Wolff-Parkinson-White).
- Tachycardie ventriculaire.
- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire avec rythme ventriculaire lent.
- Digoxine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- **La digoxine et la métildigoxine ont une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.
- Troubles du rythme et de la conduction (entre autres extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, tachycardie auriculaire avec bloc auriculo-ventriculaire) avec risque accru en cas d'hypokaliémie.
- Manifestations neurologiques (vertiges, dépression, agitation), troubles visuels (entre autres perturbation de la vision des couleurs).

Interactions

- Augmentation de la sensibilité aux glycosides digitaliques par des médicaments diminuant la kaliémie (p.ex. diurétiques augmentant la perte de potassium, corticostéroïdes) ou augmentant la calcémie (entre autres vitamine D).
- Diminution de l'absorption des glycosides digitaliques par les adsorbants (p.ex. colestipol, colestyramine, kaolin); un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- La digoxine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine par l'amiodarone, la ciclosporine, la clarithromycine, l'itraconazole et le vérapamil, et diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine par la rifampicine et le millepertuis.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Les données d'utilisation des glycosides digitaliques pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Une surveillance stricte des concentrations plasmatiques de digoxine pendant la grossesse est indiquée, en raison d'une diminution possible des concentrations plasmatiques suite à une augmentation de sa clairance rénale.
- Allaitement:
  - L'utilisation de digoxine pendant l'allaitement est probablement sûre en raison des quantités cliniquement négligeables excrétées dans le lait maternel.
  - La métildigoxine est déconseillée pendant l'allaitement en raison de sa longue demi-vie (RCP).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de la digoxine sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La digoxine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La digoxine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs du P-gp) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Précautions particulières

- **La marge thérapeutique-toxique est étroite.** La détermination des concentrations plasmatiques de la digoxine (recommandations actuelles: de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml) est indiquée, en particulier chez les patients en insuffisance rénale.
- L'absorption de la digoxine est incomplète et variable: les différences d'absorption peuvent être dues à la forme galénique ou à des interactions.
- La plupart des cas de toxicité digitalique sont dus à des interactions ou à des doses trop élevées. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être réduites.
- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, on utilise des anticorps antidigoxine (*voir 20.1.1.1.*).

Administration

- La digoxine est en principe administrée par voie orale; ce n'est qu'en cas d'urgence ou de difficultés d'absorption que la voie intraveineuse se justifie.
- La décision d'administrer ou non une dose de charge dépend de la vitesse à laquelle on souhaite digitaliser le patient. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'administration d'une dose de charge n'est certainement plus pratiquée, en raison du risque de toxicité et étant donné qu'en cas d'urgence d'autres médicaments (p.ex. des diurétiques) sont indiqués.

1.3.2. Complexe sacubitril/valsartan

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade entre autres les peptides natriurétiques. Ceci entraîne une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (*voir 1.7.2.*). Associé au sacubitril, la biodisponibilité du valsartan est supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée.

Positionnement

- *Voir 1.3.*.
- La plus-value du complexe sacubitril/valsartan par rapport à un IECA (ou un sartan), en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'est pas claire. Seule une étude a montré un bénéfice chez des patients présentant des symptômes persistants d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite traités par un IECA ou un sartan, un bêta-bloquant et des diurétiques aux doses maximales. Ce bénéfice était obtenu au prix d'une augmentation encore plus importante du risque d'hypotension et d'angiœdème. Les personnes âgées et les patients insuffisants cardiaques graves étaient sous-représentés dans cette étude. Il existe peu de données sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires, en ce qui concerne la plus-value du complexe chez les patients dont l'insuffisance cardiaque vient d'être diagnostiquée, les patients n'ayant pas reçu de traitement standard optimisé préalable ou les patients asymptomatiques sous traitement standard optimisé [*voir Folia de décembre 2016 et Folia d'août 2022*].[49] [36]
- Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*voir 1.3.*), le complexe sacubitril/valsartan ne s'avérait pas supérieur à un sartan en monothérapie [*voir Folia de décembre 2020 et Folia d'août 2022*].[49] [50] La plupart des guidelines n'émettent aucune recommandation concernant l'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans cette population.[44]

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.

Contre-indications

- Celles des sartans: grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Utilisation concomitante d'un IECA ou un sartan.
- Antécédents d'angiœdème.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Éruption cutanée.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
- Angiœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angiœdème non lié à la prise d'IECA).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant avec un AINS ou un diurétique.
- Risque légèrement accru d'hypoglycémie chez les patients sous insuline, sulfamidés hypoglycémiants, glinides.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angiœdème: racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).
- Le valsartan est un substrat du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Celles des sartans (*voir 1.7.2.*).
- En raison du risque accru d'angiœdème, il est recommandé d'attendre 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débuter la prise de sacubitril/valsartan et vice versa.

Grossesse et allaitement

- **Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi du complexe sacubitril/valsartan sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Le complexe sacubitril/valsartan nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

1.3.3. Vériciguat

Le vériciguat est un inducteur de la guanylate cyclase soluble qui a des propriétés vasodilatatrices, comme le riociguat, qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (*voir 1.14.*).

Positionnement

- *Voir 1.3.*.
- Chez des adultes avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois, le vériciguat ajouté au traitement standard a légèrement diminué le critère d'évaluation primaire composite "décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque" versus placebo. Cette différence est surtout due à la diminution des hospitalisations. Les résultats n'ont pas montré de différence sur la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire (critères d'évaluation secondaires) [*voir Folia de mai 2024*].
- Le vériciguat n'a pas été comparé aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite après une décompensation récente ayant nécessité un traitement intraveineux.

Contre-indications

- Association à d'autres inducteurs de la guanylate cyclase soluble.

Effets indésirables

- Anémie.
- Hypotension.
- Vertiges.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Oedèmes.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du vériciguat pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Précautions particulières

- Surveiller la tension artérielle (risque d'hypotension).

1.3.4. Milrinone

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 3; elle exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- *Voir 1.3.*.
- La place de la milrinone est très limitée (uniquement en contexte hospitalier), en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.[39 41]

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque aiguë grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

- Arythmies ventriculaires et supraventriculaires, hypotension.
- Troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë.
- Rare: fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, bronchospasme, choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la milrinone pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Précautions particulières

- Une surveillance continue des fonctions cardiaque et rénale s'impose.

1.3.5. Lévosimendan

Le lévosimendan est un stimulant cardiaque qui exerce un effet inotrope positif et vasodilatateur. Il agit par une sensibilisation de la troponine C au calcium, et inhibe aussi, à doses élevées, les phosphodiestérases de type 3.

Positionnement

- *Voir 1.3.*.
- La place du lévosimendan est très limitée (uniquement en contexte hospitalier), en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.[39 41]

Indications (synthèse du RCP)

- Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels.

Contre-indications

- Hypotension sévère, tachycardie sévère, antécédents d'arythmie sévère (telle que torsades de pointes).
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fréquent: arythmies ventriculaires allant jusqu'à une tachycardie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, hypotension, hypokaliémie, ischémie myocardique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du lévosimendan pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Précautions particulières

- Une surveillance continue de la fonction cardiaque s'impose.

1.4. Diurétiques

Médicaments abordés dans ce chapitre:

- diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse)
- diurétiques d'épargne potassique (antagonistes de l'aldostérone et autres)
- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- associations d'un diurétique d'épargne potassique à un diurétique augmentant la perte de potassium.

Les associations de diurétiques et d'autres médicaments utilisés dans l'hypertension sont décrites au point *1.1.4.*

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
- La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les

situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
- Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un diurétique thiazidique ou apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
- Allaitement: les diurétiques peuvent inhiber la lactation.

Posologie

- Dans le traitement de l'hypertension, de faibles doses sont utilisées.
- La dose journalière est généralement administrée en une seule prise; il est préférable de ne pas la prendre le soir ou juste avant le coucher, afin d'éviter une nycturie.

1.4.1. Diurétiques augmentant la perte de potassium

1.4.1.1. Thiazides et apparentés

Sous le nom de thiazides sont regroupés un certain nombre de diurétiques comprenant un noyau benzothiadiazine substitué par une fonction sulfonamide. Certaines molécules de structure différente (p.ex. la chlortalidone et l'indapamide) ont été reprises dans ce groupe étant donné que leurs effets sont comparables.
L'hydrochlorothiazide est le seul thiazide commercialisé en Belgique, uniquement disponible sous forme d'association (*voir 1.1.4.*). La chlorthalidone et l'indapamide sont en revanche disponibles en monopréparation.
Les thiazides et les substances apparentées entraînent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion de sodium et d'eau.

Positionnement

- Les thiazides et apparentés diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension (*voir 1.1.*). Chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée, un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté à faible dose en traitement initial est un choix correct, vu les nombreuses études à ce sujet, les effets indésirables limités et le faible coût [*voir Folia d'avril 2020*].[9] Ceci vaut également en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés.[10] [11] L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.[9]
- Les thiazides et apparentés sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème.
- En cas d'insuffisance cardiaque, les diurétiques de l'anse sont généralement privilégiés, du fait de leur effet diurétique plus puissant (*voir 1.3.*). Un diurétique thiazidique peut toutefois constituer une alternative en cas de symptômes légers de surcharge volémique.[36]
- Les thiazides sont utilisés en prophylaxie de la lithiase oxalo-calcique (indication non mentionnée dans le RCP),[51] une utilisation qui s'appuie sur des études plus anciennes et de nombreuses années d'expérience. Cependant, dans une étude récente de grande taille, aucun effet n'a été observé avec les thiazides sur la fréquence des récidives de lithiase rénale.[52]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Rétention hydrosodée, œdème.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
- Allergie aux sulfamidés.
- Goutte active.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Déshydratation avec sensation de bouche sèche, hypotension orthostatique, vertiges, perte d'appétit.

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme, étant donné que, malgré ces effets, les thiazides entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.
- Dermatite, éruption cutanée.[26 27]
- Prurit.
- Troubles de l'érection.
- Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "*Grossesse et allaitement*" du chapitre *1.1.*.
  - La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
  - Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un thiazide ou apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
  - Hydrochlorothiazide: il n'y a pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant. L'hydrochlorothiazide peut diminuer le débit sanguin utéroplacentaire lorsque le traitement est initié en cours de grossesse. Il est donc déconseillé d'initier cette préparation pendant la grossesse.
  - Chlorthalidone et indapamide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Les diurétiques thiazidiques ont été associés à certains effets indésirables chez l'enfant à naître (hypoglycémie, thrombopénie, hyponatrémie et hypokaliémie).
- Allaitement:
  - L'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement est probablement sûre.
  - L'utilisation de la chlorthalidone est déconseillée pendant l'allaitement en raison du risque d'accumulation dû à sa longue demi-vie.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'indapamide pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
  - Les diurétiques peuvent inhiber la lactation.

Patients âgés

- Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, un diurétique thiazidique peut constituer une alternative en cas de symptômes légers de surcharge volémique.[53 36] Il faut toutefois mentionner que les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées.
- Les précautions d'emploi des thiazides et apparentés sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La chlortalidone et l'indapamide nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Le réflexe de soif diminuant avec l'âge, le risque de développer des troubles ioniques est plus

important chez les patients âgés.
    - La déshydratation est un facteur de risque global pour la mortalité et doit par conséquent être évitée chez des patients âges et déments.
    - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Des contrôles réguliers de la créatinine, du sodium et du potassium sériques sont surtout importants chez des patients ayant un risque accru de déséquilibre électrolytique ou dans le cas d'une perte de liquide additionnelle importante (par exemple, causée par des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration intense). Une hypovolémie, une déshydratation ainsi que chaque perturbation significative des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées.
- Le sigle "80+" à côté de la chlortalidone indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association avec des AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru d'hypokaliémie en cas d'association aux corticostéroïdes, aux laxatifs, à l'amphotericine B ou à l'ACTH.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association aux ISRS, diurétiques de l'anse ou carbamazépine.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium ou à la vitamine D.
- Ralentissement de l'élimination rénale de produits cytotoxiques (par ex. méthotrexate, cyclophosphamide) et renforcement de leurs effets myélosuppresseurs.

Précautions particulières

- Vérifier la kaliémie et la natrémie avant l'instauration du traitement puis après 2 à 3 semaines de traitement et en cas de suspicion de troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, symptômes faisant évoquer une hyponatrémie ou une hypokaliémie). Aux faibles doses utilisées dans l'hypertension, les troubles électrolytiques ne posent généralement pas de problème.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables.
- Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- L'hypokaliémie éventuellement induite par les thiazides et apparentés peut augmenter l'intervalle QT.

1.4.1.2. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse se distinguent des thiazides par un effet natriurétique maximal plus marqué et une excrétion plus importante de l'eau libre.

Positionnement

- En raison de leur effet rapide et puissant, les diurétiques de l'anse sont moins adaptés pour le traitement

de l'hypertension, sauf en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).[54]
- En cas d'insuffisance cardiaque, les diurétiques de l'anse sont généralement privilégiés, du fait de leur effet diurétique plus puissant (*voir 1.3.*). La mortalité ne semble pas affectée par le choix du diurétique de l'anse.[55]
- Contrairement aux thiazides, les diurétiques de l'anse à doses élevées conservent leur action diurétique même en cas de diminution sévère de la fonction rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Œdème aigu du poumon (par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire lorsque l'administration intraveineuse n'est pas possible).
- Hypertension (surtout en cas d'insuffisance rénale sévère).
- Rétention hydrosodée, œdème d'origine hépatique, rénale ou cardiaque.
- Stimulation de la diurèse en cas de fonction rénale fortement diminuée.

Contre-indications

- Hypokaliémie et hyponatrémie.
- Anurie.
- Encéphalopathie hépatique (RCP).
- Furosémide et torasémide: allergie aux sulfamides.

Effets indésirables

- Déshydratation, hypotension (orthostatique).
- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium, excrétion accrue de calcium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. La pertinence clinique à long terme n'en est pas claire.
- Dermatite, éruption cutanée.[27]
- Bumétanide: syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
  - La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
  - Furosémide: les données d'utilisation pendant la grossesse sont généralement rassurantes (pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant selon nos sources). Une augmentation du débit urinaire chez le fœtus est possible. La possibilité d'un lien entre l'utilisation pendant la grossesse et des troubles auditifs ne peut pas non plus être exclue.
  - Bumétanide et torasémide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, les guides de pratique clinique recommandent de recourir en premier lieu aux diurétiques de l'anse à faible dose en raison de leur effet plus important sur la natriurèse et sur la diurèse.[56] [36] Cependant, chez les personnes âgées, les diurétiques de l'anse doivent être maniés avec prudence en raison de leur effet diurétique puissant (risque d'hypotension).
- Les précautions d'emploi des diurétiques de l'anse sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'effet hypotensif des diurétiques de l'anse pouvant être particulièrement prononcé, la prudence est de mise chez les patients âgés.
  - Le réflexe de soif diminuant avec l'âge, le risque de développer des troubles ioniques est plus important chez les patients âgés.
  - La déshydratation est un facteur de risque global pour la mortalité et doit par conséquent être évitée chez des patients âges et déments.
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Des contrôles réguliers de la créatinine, du sodium et du potassium sériques sont surtout importants chez des patients ayant un risque accru de déséquilibre électrolytique ou dans le cas d'une perte de liquide additionnelle importante (par exemple, causée par des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration intense). Une hypovolémie, une déshydratation ainsi que chaque perturbation significative des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées.
- Chez des patients âgés et déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients sous traitement par furosémide plus rispéridone. La prudence doit être de rigueur et les risques et bénéfices de cette association ou traitement concomitant doivent être pris en considération avant leur utilisation.
- Le sigle "80+" à côté du furosémide indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association à un AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose del'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru d'hypokaliémie en cas d'association aux corticostéroïdes, aux laxatifs, à l'amphotericine B ou à l'ACTH.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association aux ISRS, diurétiques de l'anse ou carbamazépine.
- Risque accru de mortalité chez les patients atteints de démence traités par furosémide plus rispéridone.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru de néphrotoxicité de certaines céphalosporines, et de néphro- et ototoxicité des aminoglycosides.

Précautions particulières

- Vérifier la kaliémie et la natrémie avant l'instauration du traitement puis après 2 à 3 semaines de traitement et en cas de suspicion de troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, symptômes faisant évoquer une hyponatrémie ou une hypokaliémie). La surveillance de l'ionogramme est particulièrement indiquée en cas de fortes doses chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose hépatique, ainsi que chez les personnes âgées.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables.
- L'hypokaliémie éventuellement induite par les diurétiques de l'anse peut augmenter l'intervalle QT.
- Il existe une sensibilité croisée entre les diurétiques de l'anse et les sulfamides (par ex. les antibiotiques de type sulfamide ou les sulfonylurées).
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).[57]

1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique

La spironolactone, l'éplérénone et la finérénone sont des antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes; l'amiloride (disponible uniquement en association, *voir 1.4.4.*) agit par inhibition du canal sodique épithélial.

Positionnement

- Hypertension (*voir 1.1.*): aucune étude n'a évalué les diurétiques d'épargne potassique en monothérapie dans le traitement initial de l'hypertension. La spironolactone est parfois utilisée comme traitement adjuvant en cas d'hypertension résistante à plusieurs antihypertenseurs.[4]
- Insuffisance cardiaque (*voir 1.3.*):
  - La spironolactone et l'éplérénone font partie du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite; la spironolactone bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long que l'éplérénone qui est également beaucoup plus coûteuse et qui n'est remboursée que sous des conditions très spécifiques.[49] [36]
  - Une étude récente menée chez des patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite suggère un effet bénéfique de la finérénone en termes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire.[48] Les autres antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes n'ont pas montré de bénéfice par rapport au placebo sur un critère composite de morbidité et de mortalité.[49] [50] La plupart des guidelines n'émettent aucune recommandation concernant l'utilisation des antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes dans cette population.[44]
- La finérénone semble efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale et pourrait également diminuer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2 et déjà traités par IECA ou sartans.[58] Pour élucider la place de la finérénone dans cette indication, des données à plus long terme sont nécessaires, ainsi que des études comparatives directes avec les gliflozines (*voir Folia de mars 2023*).

Indications (synthèse du RCP)

- Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ⩽ 30%, ou ⩽ 40% après un infarctus du myocarde).
- Finérénone: insuffisance rénale chronique (avec albuminurie) associée au diabète de type 2.
- Spironolactone
  - Insuffisance cardiaque légère à sévère (classes NYHA II à IV) avec dysfonction ventriculaire gauche (*voir 1.3.*).
  - Hypertension en cas d'efficacité insuffisante d'une association de plusieurs antihypertenseurs.
  - Hyperaldostéronisme primaire et secondaire.

- Cirrhose avec ascite et œdème.

Contre-indications

- Hyperkaliémie préexistante.
- Eplérénone et spironolactone: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Eplérénone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*), hyponatrémie.
- Troubles digestifs.
- Diminution de la libido.
- Eplérénone et spironolactone: troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*.
  - La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des diurétiques d'épargne potassique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Spironolactone: l'utilisation de spironolactone pendant l'allaitement est probablement sûre.
  - Eplérénone, finérénone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des diurétiques d'épargne potassique sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'éplérénone et la spironolactone nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La finérénone nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les insuffisances rénales modérée et sévère étant plus fréquentes chez les personnes âgées, le risque d'hyperkaliémie est d'autant plus important chez ces patients.
  - Le réflexe de soif diminuant avec l'âge, le risque de développer des troubles ioniques est plus important chez les patients âgés.
  - La déshydratation est un facteur de risque global pour la mortalité et doit par conséquent être évitée chez des patients âges et déments.
- Des contrôles réguliers de la créatinine, du sodium et du potassium sériques sont surtout importants chez des patients ayant un risque accru de déséquilibre électrolytique ou dans le cas d'une perte de liquide additionnelle importante (par exemple, causée par des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration intense). Une hypovolémie, une déshydratation ainsi que chaque perturbation significative des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées.
- Le sigle "80+" à côté de la spironolactone indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche

médicamenteuse.

Interactions

- **Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (***voir Intro.6.2.7.***).**
- Risque accru d'altération de la fonction rénale en cas d'association à des AINS.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lithium.
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone, un antiandrogène dans le traitement du carcinome de la prostate, en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.
- L'éplérénone et la finérénone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Vérifier la kaliémie et la natrémie avant l'instauration du traitement puis après 2 à 3 semaines de traitement et en cas de suspicion de troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, symptômes faisant évoquer une hyponatrémie ou une hypokaliémie), en particulier chez la personne âgée ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables.
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, une hyperkaliémie peut survenir même avec de faibles doses de spironolactone et d'éplérénone vu que des IECA, des sartans ou un inhibiteur de la néprilysine sont souvent utilisés concomitamment (*voir Intro.6.2.7.*).
- Insuffisance rénale modérée à sévère: risque accru d'hyperkaliémie.

1.4.3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Positionnement

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne sont plus utilisés dans le traitement chronique de l'hypertension ou d'œdèmes. Ils sont parfois utilisés sur base d'études de bonne qualité, en association à des diurétiques de l'anse, dans les œdèmes sévères dus à une insuffisance cardiaque aiguë décompensée.[40]
- Glaucome: les formes orales ont comme indication dans leur RCP le glaucome chronique et aigu; les formes topiques (collyres) sont toutefois à privilégier car elles exposent à moins d'effets indésirables (*voir 16.4.*).[59] [60] Les formes orales ont seulement une place dans le glaucome aigu à angle fermé, lorsqu'une réduction rapide et importante de la pression intraoculaire est requise.[59]
- Le mal d'altitude[61] [62] [*voir Folia de mai 2019*] et l'hypertension intracrânienne bénigne [63] sont des indications bien documentées mais qui ne figurent pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Dans des circonstances exceptionnelles: traitement de l'œdème consécutif à l'insuffisance cardiaque.
- Glaucome aigu à angle fermé, glaucome chronique à angle ouvert (voir rubrique *"Positionnement"*).

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, acidose hyperchlorémique.
- Insuffisance surrénale.
- Glaucome à angle fermé (en cas d'administration prolongée).
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Effets centraux (agitation, dépression, sédation, paresthésies).
- Acidose métabolique et alcalinisation des urines, avec risque de lithiase rénale.
- Rare: troubles hématologiques (thrombocytopénie, anémie, agranulocytose), lésions cutanées sévères (allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et au syndrome de Lyell, comme avec d'autres sulfamidés), troubles électrolytiques, œdème pulmonaire.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*.
  - La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de salicylés à fortes doses.

1.4.4. Associations de diurétiques

Positionnement

- Pour les associations de diurétiques et d'autres antihypertenseurs, *voir 1.1.4.*
- Des diurétiques d'épargne potassique sont associés aux thiazides ou aux diurétiques de l'anse pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium.
- Il n'existe plus d'association fixe d'un diurétique thiazidique et d'un diurétique d'épargne potassique en Belgique. La spironolactone et un diurétique thiazidique peuvent, si nécessaire, être prescrits séparément.

Indications (synthèse du RCP)

- Œdèmes ou hypertension dont le contrôle nécessite une association de plusieurs diurétiques.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyperkaliémie, hyponatrémie.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (RCP).
- Encéphalopathie hépatique.

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyperkaliémie, hyponatrémie, déficit en magnésium, excrétion accrue de calcium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. La pertinence clinique à long terme n'est pas claire.
- Dermatite, éruption cutanée.[27]

- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*.
- La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des diurétiques d'épargne potassique sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'association furosémide/amiloride nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les insuffisances rénales modérée et sévère étant plus fréquentes chez les personnes âgées, le risque d'hyperkaliémie est d'autant plus important chez ces patients.
  - Le réflexe de soif diminuant avec l'âge, le risque de développer des troubles ioniques est plus important chez les patients âgés.
  - La déshydratation est un facteur de risque global pour la mortalité et doit par conséquent être évitée chez des patients âges et déments.
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Des contrôles réguliers de la créatinine, du sodium et du potassium sériques sont surtout importants chez des patients ayant un risque accru de déséquilibre électrolytique ou dans le cas d'une perte de liquide additionnelle importante (par exemple causée par des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration intense). Une hypovolémie, une déshydratation ainsi que chaque perturbation significative des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées.

Interactions

- **Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (***voir Intro.6.2.7.***).**
- Risque accru d'hypokaliémie en cas d'association aux corticostéroïdes, aux laxatifs, à l'amphotericine B ou à l'ACTH.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association aux ISRS, diurétiques de l'anse ou carbamazépine.
- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association à un AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru de mortalité chez les patients atteints de démence traités par furosémide plus rispéridone.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.

- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru de néphrotoxicité de certaines céphalosporines, et de néphro- et ototoxicité des aminoglycosides.
- Le torasémide est un substrat du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout en cas d'utilisation de fortes doses chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose hépatique, ainsi que chez les personnes âgées.
- Vérifier la kaliémie et la natrémie avant l'instauration du traitement puis après 2 à 3 semaines de traitement et en cas de suspicion de troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, symptômes faisant évoquer une hyponatrémie ou une hypokaliémie). La surveillance de l'ionogramme est particulièrement indiquée en cas de fortes doses chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose hépatique, ainsi que chez les personnes âgées.
- Insuffisance rénale modérée à sévère: risque accru d'hyperkaliémie.
- **Ces préparations sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP), à cause du risque d'hyperkaliémie avec risque d'arythmies potentiellement fatales. L'association à des suppléments potassiques doit être évitée pour la même raison. L'administration concomitante d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, IECA, sartans, héparines et triméthoprime (co-trimoxazole)) doit se faire avec prudence (*voir Intro.6.2.7.*).**
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- L'hypokaliémie éventuellement induite par les diurétiques de l'anse peut augmenter l'intervalle QT.
- Il existe une sensibilité croisée entre les diurétiques de l'anse et les sulfamides (par ex. les antibiotiques de type sulfamide ou les sulfonylurées).
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).[57]

1.5. Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ralentissent le rythme cardiaque, diminuent la contractilité myocardique et réduisent les besoins en oxygène du myocarde. Ils provoquent une baisse graduelle de la pression artérielle.
Certaines propriétés pharmacologiques des β-bloquants ont une importance clinique.

- Cardiosélectivité (sélectivité β_1): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, l'esmolol, le landiolol, le métoprolol, le nébivolol. La cardiosélectivité est relative et diminue avec des doses plus élevées.
- Activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI): l'acébutolol, le cartéolol (usage ophtalmologique uniquement).
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, l'esmolol, le landiolol et le sotalol sont hydrophiles; l'acébutolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le carvédilol, le labétalol, le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont lipophiles.
- Effet vasodilatateur: le carvédilol, le labétalol et le nébivolol.
- Également propriétés alpha-bloquantes: le labétalol et le carvédilol.
- Courte durée d'action: l'esmolol et le landiolol (administrés en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol possède, outre ses propriétés bêtabloquantes, des propriétés antiarythmiques. Il est seulement utilisé comme antiarythmique (*voir 1.8.3.5.*). En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β-bloquants.[64]

Positionnement

- *Hypertension* (*voir 1.1.*): les β-bloquants diminuent la morbidité dans l'hypertension.[4 65] Les β-bloquants seraient moins efficaces en prévention des accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) que les diurétiques, les antagonistes du calcium, les IECA ou les sartans[8] , bien que cela reste controversé. La majorité des

études ayant été réalisées avec l'aténolol, il n'est pas clair si ces observations valent également pour les autres β-bloquants.[8]

- *Angine de poitrine* (*voir 1.2.*): les β-bloquants constituent souvent le traitement de base, surtout après un infarctus du myocarde.[31] L'effet est probablement le même pour tous les β-bloquants.
- *Prévention secondaire après un infarctus du myocarde* (pendant minimum 12 mois): bénéfice prouvé en prévention de la mort subite (pour l'acébutolol, le métoprolol et le propranolol) et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.[31] Certaines études suggèrent qu'avec la prise en charge actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, l'administration de β-bloquants en prévention secondaire est devenue moins importante (*voir Folia de février 2025*).[31 66 67]
- *Arythmies*: traitement d'entretien de certaines arythmies ventriculaires et supraventriculaires (*voir 1.8.*). Certains β-bloquants existent sous une forme intraveineuse pour le traitement d'urgence de certaines tachycardies supraventriculaires; un tel traitement intraveineux ne s'effectue qu'en milieu spécialisé. Le sotalol se différencie des autres β-bloquants par ses propriétés antiarythmiques de classe III; **le sotalol a cependant des propriétés pro-arythmiques** et n'est indiqué que dans certaines arythmies (*voir 1.8.3.5.*).[64]
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement de la fréquence cardiaque, dans le cadre d'une stratégie de *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*).[68]
- *Insuffisance cardiaque chronique stable* (*voir 1.3.*): bénéfice prouvé en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires pour le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol succinate et le nébivolol.[49 36]
- *Hyperthyroïdie*: traitement symptomatique des symptômes cardiaques jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie (surtout le propranolol et aussi le métoprolol).[69]
- *Traitement prophylactique de la migraine* (*voir 10.9.2.*): les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque ont, sur la base des preuves disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.[70] La plupart des études ont été menées avec le métoprolol et le propranolol, qui ont également pour indication la prophylaxie antimigraineuse dans le RCP.
- *Tremblement essentiel*: le propranolol a été le plus étudié dans cette indication, il est aussi le seul à avoir cette indication dans le RCP.[71]
- *Trac*: propranolol, administration unique.[72]
- *Glaucome*: traitement local (*voir 16.4.2.*).[60 59]
- Traitement préventif des hémorragies gastro-intestinales hautes chez les patients ayant une hypertension portale et des varices au niveau de l'œsophage: propranolol sur base de différentes études cliniques.[73]
- *Hémangiome infantile prolifératif*: propranolol solution[74] : depuis le 1er mars 2022, seulement la préparation magistrale est remboursée (à 100%): *solution de chlorhydrate de propranolol FNA* [*voir Folia d'avril 2022 et Folia d'août 2022*].

Indications (synthèse du RCP)

Comme les β-bloquants forment un groupe hétérogène, aucun β-bloquant ne possède toutes les indications énumérées ci-dessous (*voir rubrique "Positionnement"* et aussi les cadres posologiques et les RCP pour les indications spécifiques des différents β-bloquants).

- Hypertension.
- Angine de poitrine.
- Prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Arythmies, ralentissement de la fréquence cardiaque.
- Insuffisance cardiaque chronique stable à fraction d'éjection réduite.
- Hyperthyroïdie.
- Tremblement idiopathique, palpitations dans l'anxiété.
- Migraine: traitement prophylactique, *voir 10.9.*
- Varices œsophagiennes: prévention des hémorragies.
- Propranolol sous forme de solution: hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique.

Contre-indications

- Bradycardie sévère ou symptomatique.
- Maladie du nœud sinusal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout les β-bloquants non cardiosélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β-bloquants non cardiosélectifs (*voir rubrique "Précautions particulières"*).
- Hypotension artérielle sévère ou symptomatique.
- Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée.
- Vasculopathies périphériques sévères.
- Association au vérapamil par voie intraveineuse (*voir rubrique "Interactions"*).
- Carvédilol, nébivolol: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, aussi bien le nébivolol que le métoprolol sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose (ce dernier toutefois uniquement en cas de cirrhose sévère); tandis que le carvédilol est considéré comme "sûr" (ce qui est contradictoire par rapport aux contre-indications reprises dans le RCP) en cas de cirrhose hépatique (à condition d'en ajuster la dose; voir rubrique *"Posologie"* pour l'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique).

Effets indésirables

- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort.
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β-bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
- Hypotension (orthostatique).
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β-bloquants cardiosélectifs.
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β-bloquants à effet vasodilatateur.
- Troubles de l'érection.
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β-bloquants à caractère lipophile.
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
- Exacerbation du psoriasis.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycéridémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les β-bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.
- Troubles digestifs (par ex. nausées, dyspepsie, troubles du transit…).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
  - Plusieurs sources considèrent les β-bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse. Le labétalol est le mieux documenté, mais l'aténolol, le métoprolol et le propranolol sont également considérés comme probablement sûrs. L'utilisation prolongée des β-bloquants précités par la mère pourrait toutefois être associée à un retard de croissance intra-utérin. Les autres β-bloquants ne sont pas suffisamment documentés pendant la grossesse.

- **L'utilisation d'un β-bloquant au cours du troisième trimestre et pendant l'accouchement peut provoquer une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né**. Aux alentours de l'accouchement, il est conseillé de suivre par monitoring le rythme cardiaque de l'enfant.
- Allaitement: l'usage du labétalol, du métoprolol et du propranolol est sûr. L'acébutolol, l'aténolol et le sotalol atteignent des concentrations élevées dans le lait maternel et ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des bêta-bloquants sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'aténolol, le carvédilol, l'esmolol et le nébivolol nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les personnes âgées, il convient d'être particulièrement prudent au moment de déterminer la dose initiale ou de l'augmenter.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (bisoprolol, métoprolol) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, dans une moindre mesure, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β-bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine ou en cas d'utilisation concomitante de gouttes oculaires à base de bêta-bloquants.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β-bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β_2-mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les β-bloquants non sélectifs (*voir aussi rubrique "Précautions particulières"*).
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Le carvédilol est un substrat du CYP2D6 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le métoprolol, le nébivolol et le timolol sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le labétalol est un substrat de CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le propranolol est un substrat du CYP1A2, 2D6, 3A4 et 2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Il est recommandé de débuter le traitement par la dose la plus faible possible.
- L'arrêt d'un traitement par β-bloquants doit se faire par réduction progressive de la dose quotidienne sur une période d'au moins 2 semaines, en particulier chez les patients coronariens. Un arrêt brutal peut provoquer de la tachycardie, de l'hypertension, un angor sévère, un infarctus du myocarde ou une

fibrillation ventriculaire.

- Lorsque les β-bloquants sont instaurés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il existe un risque d'aggravation initiale de l'insuffisance cardiaque.
- Les β-bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose [*voir Folia de février 2012*]. La cardiosélectivité β1 diminue en augmentant la dose.
- La prudence est de mise en cas de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
- Les β -bloquants peuvent masquer les signes d'hypoglycémie.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

Posologie

- Traitement de l'insuffisance cardiaque: débuter par de très faibles doses puis essayer d'atteindre progressivement les doses habituelles, dans la mesure où elles sont tolérées. Dans les autres indications, la dose initiale est généralement un peu plus élevée; là aussi, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction de la réponse et des éventuels effets indésirables. Chez les patients à risque, il convient d'être particulièrement prudent au moment de déterminer la dose initiale ou de l'augmenter.
- Pour certains β-bloquants, la dose journalière peut être administrée en une seule prise, surtout dans l'hypertension; dans ce cas, la pression artérielle doit être mesurée juste avant la prise suivante. Lorsque l'effet n'est pas maintenu pendant 24 heures, il faut passer à deux prises par jour ou opter pour un autre β-bloquant.
- Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique:
  - Carvédilol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
  - Métoprolol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée (à déconseiller en cas d'insuffisance hépatique sévère).
  - Propranolol et labétalol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.
  - L'utilisation du bisoprolol est sûre jusqu'à la dose habituelle de 10 mg par jour.

1.6. Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium freinent l'entrée du calcium dans les cellules, surtout au niveau du système cardio-vasculaire, mais les différentes classes exercent des effets assez variables.
Suivant leurs mécanismes d'action, les antagonistes du calcium peuvent être classés en dihydropyridines et non-dihydropyridines (vérapamil et diltiazem).

1.6.1. Dihydropyridines

Les *dihydropyridines* ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet direct sur le cœur.

Positionnement

- *Hypertension* (*voir 1.1.*): les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension; ces bénéfices sont surtout documentés avec les dihydropyridines.[4 75] Ils ont surtout une place dans l'hypertension systolique chez les patients âgés[10] et chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable.[31]
- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (*voir 1.2.*).[31]
- *Syndrome de Raynaud*: l'effet positif des dihydropyridines sur la fréquence et la gravité des crises du syndrome de Raynaud (indication non mentionnée dans le RCP) est assez bien documenté (en particulier pour la nifédipine).[76]
- *Tocolyse*: indication bien documentée pour la nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP).[77]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Amlodipine, félodipine, nifédipine: aussi angor stable.
- Amlodipine: aussi angor vasospastique.
- Nimodipine: uniquement en prévention des lésions ischémiques en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque non traitée.
- Angor instable.
- Infarctus du myocarde récent.
- Lercanidipine: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* la félodipine, la lercanidipine et la nicardipine sont considérées comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Clévidipine: allergie au soja, à l'arachide ou aux œufs.

Effets indésirables

- Vasodilatation périphérique avec hypotension, tachycardie réflexe, palpitations, malaise, bouffeés de chaleur, flush cutané, céphalées, œdème malléolaire.
- Troubles visuels, fatigue, vertiges.
- Troubles digestifs (par ex. nausées, dyspepsie, modification du transit).
- Dermatite, éruption cutanée.[27]
- Hyperplasie gingivale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1*.
  - En cas de contre-indication à un β-bloquant (premier choix dans l'hypertension pendant la grossesse selon la plupart des sources), un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est suggéré comme alternative.
- Allaitement:
  - La nifédipine et la nicardipine sont les dihydropyridines les mieux documentées pendant l'allaitement et sont considérées comme sûres.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des dihydropyridines sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La nicardipine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La lercanidipine et la nimodipine nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de l'amlodipine indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine,

d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- De nombreuses dihydropyridines (amlodipine, félodipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine) sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Après administration orale, certaines dihydropyridines (p.ex. la félodipine) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.

Précautions particulières

- Chez les patients insuffisants cardiaques, la prudence est de mise avec les dihydropyridines car elles peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité (RCP). Si une augmentation posologique est nécessaire, elle doit se faire avec précaution.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

1.6.2. Vérapamil

Le *vérapamil* ralentit la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Il diminue aussi la contractilité du cœur et des cellules musculaires lisses.

Positionnement

- *Hypertension* (*voir 1.1.*): les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension; ces bénéfices sont surtout documentés avec les dihydropyridines.[4 75]
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque dans le cadre d'une stratégie de rate control, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*).[68]
- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (*voir 1.2.*). Les dihydropyridines sont néanmoins privilégiées dans cette indication.[31]
- *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse[78] (n'est plus commercialisé en Belgique; importation possible de l'étranger) (*voir Intro.2.11.15.*), *voir 1.8.*.
- *Algie vasculaire de la face (AVF)*: le vérapamil est proposé en prévention des crises d'AVF, mais cette utilisation est peu documentée (indication non mentionnée dans le RCP).[79]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.
- Ralentissement du rythme cardiaque (voir rubrique *"Positionnement"*).

Contre-indications

- Bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- Hypotension artérielle.
- Insuffisance cardiaque.
- **Le vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous β-bloquants, dans la tachycardie réciproque du syndrome de Wolff-Parkinson-White et en cas de tachycardie ventriculaire, vu le risque d'insuffisance cardiaque et de choc.**
- Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* le vérapamil est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hypotension.

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire.
- Diminution de la contractilité cardiaque.
- Œdème, flush cutané, palpitations, céphalées, vertiges.
- Troubles digestifs: surtout constipation et nausées.
- Dermatite, éruption cutanée.[27]
- Hyperplasie gingivale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
  - Les données d'utilisation du vérapamil pendant le premier trimestre de la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Les données concernant l'exposition au deuxième et troisième trimestres sont peu nombreuses mais aucun effet indésirable particulier n'a été mis en évidence à ce jour.
- Allaitement:
  - Le vérapamil est considéré comme sûr pendant l'allaitement.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi du vérapamil sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Le vérapamil peut être à l'origine d'une bradycardie, source de chutes chez le patient âgé.
  - Le vérapamil est un inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur puissant de la P-gp: ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque et de choc. Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de β-bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Les taux sanguins de digoxine peuvent augmenter en cas d'utilisation concomitante de vérapamil en raison de l'éventuelle diminution de la clairance (extra-)rénale.
- Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool.
- Le vérapamil est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.*) Après administration orale, le vérapamil présente une forte extraction hépatique lors du premier passage. Sa biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.
- Le vérapamil est en outre inhibiteur du CYP3A4 et substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro 6.3.*). L'utilisation concomitante de vérapamil avec des AOD entraîne une augmentation du risque de saignement.[80 81]

Précautions particulières

- Le vérapamil doit être évité chez des patients présentant une insuffisance cardiaque.
- L'association par voie orale de vérapamil et de bêta-bloquants ne doit s'effectuer que sous une surveillance clinique étroite avec contrôle ECG, en particulier au début du traitement.
- Il est conseillé de mesurer les concentrations de digoxine lors de l'initiation, de l'adaptation ou de l'arrêt du traitement par vérapamil.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

1.6.3. Diltiazem

Le *diltiazem* entraîne une vasodilatation périphérique et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Positionnement

- *Hypertension* (*voir 1.1.*): les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension; ces bénéfices sont surtout documentés avec les dihydropyridines.[4 75]
- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (*voir 1.2.*). Les dihydropyridines sont néanmoins privilégiées dans cette indication.[31]
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque dans le cadre d'une stratégie de rate control, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*).[68] Cette indication ne figure cependant pas dans le RCP du diltiazem (usage *off-label*).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.

Contre-indications

- Bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- Hypotension artérielle.
- Insuffisance cardiaque.

Effets indésirables

- Hypotension.
- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire.
- Diminution de la contractilité cardiaque.
- Œdème, flush cutané, palpitations, céphalées, vertiges.
- Troubles digestifs (par ex. dyspepsie, constipation).
- Dermatite, éruption cutanée.[27]
- Hyperplasie gingivale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique *"Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du diltiazem pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du diltiazem pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi du diltiazem sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Le diltiazem peut être à l'origine d'une bradycardie, source de chutes chez le patient âgé.
  - Le dilitiazem nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent augmenter chez les patients âgés.
    - Les doses d'attaque et d'entretien seront diminuées par rapport à celles préconisées dans la population adulte générale (voir la fiche médicamenteuse en cliquant sur le sigle « 80+ » à côté du diltiazem).
    - Il est prudent d'assurer une surveillance étroite, en particulier de la fréquence cardiaque, au début du traitement.
    - Il existe un risque accru de troubles du rythme cardiaque (bradycardie marquée, arrêt sinusal), de troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et d'insuffisance cardiaque en cas d'association avec les bêtabloquants, en particulier en cas d'utilisation de doses plus élevées.
- Le sigle "80+" à côté du diltiazem indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. A noter que le diltiazem a été sélectionné pour une indication ne figurant pas dans son RCP (ralentissement du rythme cardiaque d'une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au diltiazem.
- Les taux sanguins de digoxine peuvent augmenter en cas d'utilisation concomitante de diltiazem en raison de l'éventuelle diminution de la clairance (extra-)rénale.
- Le diltiazem est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.*). Sa biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.
- Le diltiazem est en outre inhibiteur du CYP3A4 et substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro 6.3.*). L'utilisation concomitante de diltiazem avec des AOD entraîne une augmentation du risque de saignement.[80 81]

Précautions particulières

- Le diltiazem doit être évité chez des patients présentant une insuffisance cardiaque.
- L'association de diltiazem et de bêta-bloquants ne doit s'effectuer que sous une surveillance clinique étroite avec contrôle ECG, en particulier au début du traitement.
- Il est conseillé de mesurer les concentrations de digoxine lors de l'initiation, de l'adaptation ou de l'arrêt du traitement par diltiazem.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les sartans (antagonistes de l'angiotensine II) inhibent, à différents niveaux, le système rénine-angiotensine (SRA), ce qui entraîne une vasodilatation artérielle, artériolaire et veineuse et une baisse de la pression artérielle. Certains de leurs effets pourraient s'expliquer par

une diminution de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques.

1.7.1. IECA

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II active.

Positionnement

- *Hypertension* (*voir 1.1.*): les IECA diminuent la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension[4 82] ; ils sont surtout indiqués dans l'hypertension associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde et les néphropathies avec albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (diabétique ou non diabétique).
- *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite* (*voir 1.3.*): les IECA ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité.[49 36] Dans cette indication, ils sont prescrits en association à des diurétiques, des β-bloquants, un antagoniste de l'aldostérone et/ou une gliflozine.[49 36]
- *Infarctus aigu du myocarde*: sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré après l'infarctus chez les patients hémodynamiquement stables[83 84] , dans le but de prévenir le remodelage du ventricule. En présence de signes de dysfonction ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque, de diabète et d'atteinte rénale chronique, le traitement par IECA est poursuivi à vie.[83 84 85]
- *Néphropathie*: ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale, surtout en présence d'une protéinurie chez les diabétiques; pour certains IECA, également dans la néphropathie non diabétique.[58 86]
- Dans quelques études plus anciennes, certains IECA (périndopril, ramipril) ont été associés à un effet cardioprotecteur additionnel limité chez des patients présentant une maladie coronarienne chronique et/ou présentant un risque cardiovasculaire élevé, lorsqu'ils étaient ajoutés à un traitement existant (qui n'était pas optimal, selon les normes actuelles).[31 33 34] Nombre de ces patients présentaient une ou plusieurs pathologies justifiant de toute façon le recours à un IECA selon les guidelines actuelles (antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque).
- Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru.[36 14]
- Le lisinopril est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraineuse. Les preuves d'efficacité sont limitées (*voir 10.9.2.*).[87]

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les IECA.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- Antécédents d'angiœdème sous IECA, angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
- Fosinopril: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zofénopril: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, les IECA sont considérés comme « à éviter »

en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Éruption cutanée.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
- Angiœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angiœdème non lié à la prise d'IECA).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1*.
  - **Les IECA sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**
- Allaitement
  - Le captopril, l'énalapril, le périndopril et le quinapril sont considérés comme sûrs en cours d'allaitement.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des IECA sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Chez la personne âgée, l'instauration du traitement doit débuter avec des doses très faibles et l'augmentation de la dose doit se faire de façon très progressive.
  - Il faut également être particulièrement attentif aux situations aigues comportant un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale aigue, justifiant la réduction temporaire de la dose, voire l'arrêt temporaire du traitement.
  - Le captopril, le cilazapril, l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le quinapril et le zofénopril nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Le fosinopril et le ramipril nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté du lisinopril indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.

- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans,au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
- Risque légèrement accru d'hypoglycémie chez les patients sous insuline, sulfamidés hypoglycémiants, glinides.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angiœdème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement en raison du risque de détérioration de la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques à doses élevées (*voir rubrique "Effets indésirables"*), il est recommandé de débuter le traitement par une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débuter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines plus tard.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'IECA pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- Chez le patient avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m^2), envisager l'interruption temporaire de l'IECA en cas de recours à une imagerie utilisant un produit de contraste iodé.[28]
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement par diurétiques ou un régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

1.7.2. Sartans

Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT_1 de l'angiotensine. Leurs effets hémodynamiques sont comparables à ceux des IECA.

Positionnement

- Dans la plupart des indications, les sartans sont aussi efficaces que les IECA, mais l'efficacité des IECA est mieux étayée, surtout dans l'insuffisance cardiaque.[4 49 36] Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (*voir 1.7.1.*), mais que celui-ci provoque p.ex. de la toux.
- Dans le RCP, les sartans ont également pour indication la néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2. Néanmoins, dans cette indication, les IECA montreraient un bénéfice supérieur aux

sartans en terme de mortalité.[88]

- Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru.[36 14]
- L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque est discutée au point *1.3.2.*
- Le candésartan est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraineuse. Les preuves d'efficacité sont limitées (*voir 10.9.2.*).[87]

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les sartans.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans.
- Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, tous les sartans sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement), plus rare qu'avec les IECA.
- Hypotension après administration de la première dose ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Éruption cutanée.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
- Angiœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angiœdème non lié à la prise d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine), plus rare qu'avec les IECA.
- Olmésartan: aussi entéropathie sévère avec atrophie villositaire et diarrhée sévère (rare) [*voir Folia de février 2014* et *Folia de janvier 2025*] et hépatite auto-immune.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre *1.1.*
  - **Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**

- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des sartans sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Chez la personne âgée, l'instauration du traitement doit débuter avec des doses très faibles et l'augmentation de la dose doit se faire de façon très progressive.
  - Il faut être également particulièrement attentif aux situations aigues comportant un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale aigue, justifiant la réduction temporaire de la dose, voire l'arrêt temporaire du traitement.
  - Le candésartan et l'olmésartan nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - L'éprosartan et le telmisartan nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté du valsartan indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments de potassium (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
- Détérioration supplémentaire de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique.
- Augmentation de la lithémie.
- L'irbésartan et le losartan sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement en raison du risque de détérioration de la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées et en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques à doses élevées (*voir rubrique "Effets indésirables"*), il est recommandé de commencer avec une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de sartan et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: les sartans doivent être initiés prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevé chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines après.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du sartan pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- Chez le patient avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m^2), envisager l'interruption

temporaire du sartan en cas de recours à une imagerie utilisant un produit de contraste iodé.[28]
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement diurétique ou un régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.
- Pour le candésartan, le losartan, le telmisartan et le valsartan, la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

1.8. Antiarythmiques

Positionnement

- Les antiarythmiques exercent un effet symptomatique et peuvent entraîner des effets indésirables graves, c'est pourquoi la plupart des arythmies ne sont traitées que lorsqu'elles occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles sont jugées gênantes. Plusieurs antiarythmiques ont été associés à une augmentation de la mortalité dans des études à long terme chez des patients coronariens ou insuffisants cardiaques.[89 90] Pour l'utilisation d'antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire ("*contrôle du rythme*", voir plus loin), des données plus récentes suggèrent des résultats positifs sur des critères cardiovasculaires forts ; ceux-ci doivent néanmoins être interprétés avec prudence (*voir Folia de septembre 2025*).
- Arythmies supraventriculaires
  - L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent au traitement de la fibrillation auriculaire et des autres arythmies supraventriculaires symptomatiques.
  - En cas d'épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires (tachycardie par réentrée), on administre de l'adénosine ou éventuellement un β-bloquant ou du vérapamil en injection intraveineuse[91] (vérapamil i.v. indisponible en Belgique, à importer de l'étranger, *voir Intro.2.11.15.*) en vue d'interrompre l'épisode sous monitoring.
  - Traitement de la fibrillation auriculaire.
    - Dans l'approche du contrôle de la fréquence (*rate control*) visant à ralentir la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal, on utilise les β-bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines, ou parfois la digoxine, qui est toutefois moins efficace pour contrôler la réponse ventriculaire à l'effort.[92] Les β-bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines sont mieux documentés et ont une meilleure sécurité d'emploi.[68]
    - Dans l'approche du contrôle du rythme (*rhythm control*), on tente de rétablir le rythme sinusal par cardioversion électrique ou médicamenteuse ou, de plus en plus, par ablation. Un traitement d'entretien antiarythmique peut ensuite être prescrit au long cours dans le but de réduire les récidives de fibrillation auriculaire.[68] L'amiodarone est la plus efficace pour maintenir le rythme sinusal mais elle a de nombreux effets indésirables.[68 93]
    - Dans la plupart des cas, le *contrôle du rythme* par des médicaments ne présente pas de bénéfice par rapport au *contrôle de la fréquence*.[68] Les recommandations des guidelines actuelles restent en faveur d'un *contrôle de la fréquence*.[94 95] Depuis l'émergence des procédures d'ablation, des données montrent qu'un contrôle rapide du rythme, obtenu dans les premiers mois après le début de l'épisode de fibrillation auriculaire, donne de meilleurs résultats dans certains groupes de patients.[96] En dehors de la phase aiguë post-interventionnelle et pour certains profils de patients, l'ablation semble être supérieure au contrôle médicamenteux (*contrôle du rythme* avec des antiarythmiques ou *contrôle de la fréquence*) sur des critères cardiovasculaires forts.[97] La stratégie de *contrôle du rythme* est surtout proposée pour les jeunes patients, les patients

présentant une FA de survenue récente ou les patients fortement incommodés (palpitations, insuffisance cardiaque, intolérance à l'effort, dyspnée,...).[68]
        - La plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire nécessitent un traitement anticoagulant. L'indication est posée après avoir évalué les risques de thrombose et de saignement. Les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD) peuvent être utilisés dans cette indication (*voir 2.1.2.*).[68]
    - En cas de fibrillation auriculaire paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente: chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents, la prise orale unique d'un antiarythmique (généralement le flécaïnide ou la propafénone) au moment de la crise est souvent efficace (approche "pill in the pocket"); cela permet souvent d'éviter une prise en charge en urgence et l'hospitalisation. La sécurité et l'efficacité de l'antiarythmique en question doivent toutefois avoir été démontrées lors d'un épisode préalable en milieu hospitalier, dans un environnement contrôlé.[68]
    - En cas de flutter auriculaire, la prise en charge médicamenteuse est comparable à celle de la fibrillation auriculaire. Les antiarythmiques sont souvent moins efficaces dans le flutter auriculaire et les preuves en faveur d'une cardioversion électrique initiale ou d'une ablation (dans un deuxième temps) sont nombreuses.[98]
    - L'ablation est une option thérapeutique dans diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire persistante et les tachycardies supraventriculaires par réentrée.[99] [100] [68]
    - Les extrasystoles auriculaires isolées sont généralement bénignes; elles ne nécessitent pas de traitement, sauf en présence de symptômes gênants.[101]
- Arythmies ventriculaires
    - En cas d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales, telles que la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur, des antiarythmiques peuvent être utilisés pour réduire ou éviter le nombre d'interventions du défibrillateur.[102]
    - Les extrasystoles ventriculaires sont généralement bénignes; elles ne nécessitent pas de traitement, sauf en présence de symptômes gênants.[103]

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire pour la plupart des antiarythmiques.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier pour l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant.

Effets indésirables

- **Les antiarythmiques ont souvent une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Effets pro-arythmiques avec risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, surtout avec le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant. L'amiodarone provoque fréquemment des allongements de l'intervalle QT mais rarement des torsades de pointes. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*
- Effet inotrope négatif pour beaucoup d'antiarythmiques (moins avec l'amiodarone).
- Élévation du seuil de stimulation des pacemakers, avec risque de perte de capture (où le stimulus induit par le pacemaker n'est plus suivi par une contraction du myocarde), avec la plupart des antiarythmiques.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Amiodarone, disopyramide, flécaïnide, sotalol et vernakalant: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir*

Intro.6.2.2.).

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- Les précautions d'emploi des antiarythmiques sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- La plupart des antiarythmiques sont des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- Pour certains antiarythmiques, les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs CYP) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Précautions particulières

- La posologie et le choix de l'antiarythmique dépendent de la nature de l'arythmie, des comorbidités cardiaques et parfois de la fonction hépatique ou rénale.
- L'hypokaliémie et d'autres troubles électrolytiques peuvent renforcer l'effet arythmogène des antiarythmiques.
- La plupart des antiarythmiques ayant une marge thérapeutique-toxique étroite, ils nécessitent un suivi rigoureux, tel que surveillance de l'ECG.

1.8.1. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires

- Concernant la fibrillation auriculaire, *voir 1.8.*
- L'adénosine (i.v.) entraîne un bloc auriculo-ventriculaire de courte durée (quelques secondes); le vernakalant (i.v.) prolonge la période réfractaire auriculaire. Le vérapamil en intraveineux peut aussi être utilisé (*voir 1.6.*) mais la forme intraveineuse n'est plus disponible en Belgique, elle peut être importée de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.* et médicaments bénéficiant d'une dérogation).

1.8.1.1. Adénosine

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge aiguë de certaines tachycardies supraventriculaires, entre autres tachycardies par réentrée (en injection intraveineuse rapide et sous monitoring strict).
- Diagnostic différentiel de certaines arythmies.

Contre-indications

- Asthme et BPCO.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Bradycardie, allongement de l'intervalle QT.
- Hypotension sévère, insuffisance cardiaque décompensée.

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- **Une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir lors du passage en rythme sinusal.**
- Bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, dyspnée, bronchospasme.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Potentialisation de l'effet de l'adénosine en cas d'association au dipyridamole: la dose d'adénosine doit être réduite.
- Diminution de l'effet de l'adénosine en cas d'association à la théophylline ou la caféine.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de l'adénosine sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- La plupart des antiarythmiques sont des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Précautions particulières

- L'adénosine étant associée à un risque de fibillation ventriculaire, elle doit uniquement être utilisée en présence d'un équipement de réanimation cardiorespiratoire immédiatement disponible.

1.8.1.2. Vernakalant

Positionnement

- *Voir 1.8. et Folia de décembre 2016.*

Indications (synthèse du RCP)

- Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (moins de 7 jours) en rythme sinusal (dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control*, c.-à-d. remise en rythme sinusal).

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque (de classe NYHA III et IV).
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Sténose aortique sévère.
- Hypotension (pression artérielle systolique < 100 mmHg).
- Syndrome coronarien aigu récent (au cours des 30 jours précédents).
- Allongement de l'intervalle QT (> 440 msec).

- Administration d'autres antiarythmiques dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration de vernakalant.

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Bradycardie, hypotension.
- Paresthésies, dysgueusie, éternuements.
- **Lors du passage en rythme sinusal, une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir.**

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- Les précautions d'emploi du vernakalant sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- La plupart des antiarythmiques sont des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Précautions particulières

- En raison du risque élevé d'hypotension et de bradycardie, le vernakalant doit être administré sous monitoring cardiaque continu.

1.8.2. Antiarythmiques dans les arythmies ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: la lidocaïne et la phénytoïne. La phénytoïne est parfois utilisée comme option de secours dans les arythmies réfractaires, ainsi que dans certaines formes d'épilepsie réfractaires (*voir 10.7.2.5.*). La phénytoïne par voie intraveineuse n'est plus commercialisée en Belgique, mais elle est parfois encore utilisée, importée de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*). Ces antiarythmiques appartiennent à la classe IB selon la classification de Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Arythmies ventriculaires potentiellement fatales (p.ex. en cas d'ischémie myocardique, de chirurgie cardiaque): en perfusion sous monitoring.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Méthémoglobinémie néonatale (très rare).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne par des β-bloquants.
- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Patients âgés

- La lidocaïne est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs CYP) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

1.8.3. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires et ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: l'amiodarone, les β-bloquants (*voir 1.5.*), le disopyramide, le flécaïnide, la propafénone et le sotalol.

1.8.3.1. Amiodarone

L'amiodarone appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams. L'amiodarone a une très longue demi-vie.

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention des récidives. À utiliser en dernière option pour le *rate-control*.
- Arythmies ventriculaires graves ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Troubles thyroïdiens, hypersensibilité à l'iode.
- Bradycardie, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- **Grossesse et allaitement**.

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dysgueusie, constipation), surtout au début du traitement.
- Troubles hépatiques: élévation des transaminases au début du traitement, rarement atteinte hépatique aiguë.
- Perturbations des tests thyroïdiens, hypo- et hyperthyroïdie (fréquent), thyréotoxicose (rare).
- Photosensibilité, pigmentation cutanée, eczéma.
- Dépôts cornéens (réversibles et généralement asymptomatiques).
- Effets centraux (symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars).
- Atteinte pulmonaire (entre autres pneumopathie interstitielle, fibrose, pneumopathie allergique, pleurésie).
- Polyneuropathie, faiblesse musculaire.
- Diminution de la libido.
- Allongement de l'intervalle QT, mais rarement torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Bradycardie (fréquent).
- Administration intraveineuse: irritation de la veine.

Grossesse et allaitement

- **L'amiodarone est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement, des troubles thyroïdiens et une bradycardie sévère ayant été rapportés chez le nouveau-né. Vu l'élimination lente de l'amiodarone, le traitement doit être interrompu plusieurs mois avant la conception.**

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- Les précautions d'emploi de l'amiodarone sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- L'amiodarone est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs CYP) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

- L'amiodarone est un inhibiteur puissant de la P-gp; il est aussi inhibiteur et substrat de différents iso-enzymes CYP; ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- L'amiodarone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP3A4, du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine, et une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des AOD.

Précautions particulières

- L'amiodarone présente une marge thérapeutique-toxique étroite.
- L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne (TSH et T_4 libre) et les tests hépatiques lors de l'instauration du traitement puis tous les 6 mois, et d'effectuer régulièrement un contrôle ophtalmologique.
- Protection de la peau contre les rayons UV.
- L'amiodarone est éliminée très lentement (en plusieurs mois) à l'arrêt du traitement. Il convient d'en tenir compte pour les effets indésirables et les interactions.

1.8.3.2. Disopyramide

Le disopyramide appartient à la classe IA selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement d'arythmies supraventriculaires, notamment dans le cadre d'une stratégie de rhythm control (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et en prévention de rechutes de fibrillation auriculaire.
- Arythmies ventriculaires sévères ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque sévère ou non compensée.
- Hypotension sévère.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Bloc de branche complet.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Pour les comprimés à libération prolongée: insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).

- Effets indésirables anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Hypotension et syncope.
- Rare: hypoglycémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du disopyramide pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Le disopyramide étant susceptible de provoquer des contractions utérines, son utilisation est à éviter pendant le troisième trimestre de la grossesse.
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du disopyramide pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- Le disopyramide est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs CYP) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le disopyramide nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Le disopyramide est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le disopyramide présente une marge thérapeutique-toxique étroite.

1.8.3.3. Flécaïnide

Le flécaïnide a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récidives.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Maladie coronarienne, infarctus du myocarde aigu ou ancien.
- Hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, valvulopathie cardiaque significative.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, bloc de branche, maladie du nœud sinusal en l'absence d'un pacemaker, syndrome de Brugada.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Vertiges, troubles visuels, sensation d'étourdissement.
- Arythmies en cas d'anomalies cardiaques structurelles, asthénie, dyspnée, œdème.
- Fièvre.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du flécaïnide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- L'utilisation du flécaïnide durant l'allaitement est probablement sûre.

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* en *1.6.3.*.
- Les précautions d'emploi du flécaïnide sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Le flécaïnide nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Le flécaïnide est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de

mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs CYP) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Prudence en cas d'association à un β-bloquant (une association que les guidelines ne recommandent que dans certaines situations très spécifiques) et, dans une moindre mesure, en cas d'association à l'amiodarone, à la digoxine, au vérapamil et au diltiazem (effet inotrope négatif)
- Le flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le flécaïnide est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.
- Ne pas utiliser pour les arythmies ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques après un infarctus du myocarde ou en présence d'une fonction cardiaque altérée.

1.8.3.4. Propafénone

La propafénone a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- *Voir 1.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal et prévention de récidives).
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Bronchopathie obstructive sévère.
- Myasthénie grave.
- Troubles électrolytiques.
- Infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Bradycardie.
- Hypotension sévère.
- Troubles de la conduction auriculaire, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker, syndrome de Brugada.

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Fatigue, fièvre, vertiges, céphalées, vision floue, tremblements, excitation, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
- Troubles de conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de conduction intraventriculaire), arythmies (bradycardie, tachycardie, flutter), douleur thoracique, dyspnée.
- Troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausées, vomissements), dysgueusie, bouche sèche, perturbation des tests hépatiques (transaminases, gamma-GT, phosphatases

alcalines).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la propafénone pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- La propafénone est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
- La propafénone est un substrat et un inhibiteur puissant du CYP2D6: ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie. Les autres interactions pharmacocinétiques demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La propafénone est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, un inhibiteur du CYP1A2 et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine et des AOD.

Précautions particulières

- La propafénone est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.

1.8.3.5. Sotalol

Le sotalol exerce, outre ses propriétés β-bloquantes, d'autres effets sur la conduction cardiaque, notamment un retard de la repolarisation et un allongement de la période réfractaire effective. Il appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- *Voir 1.8.*
- **En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β-bloquants.**[64]

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise

en rythme sinusal et prévention de récidives).
- Arythmies ventriculaires graves.

Contre-indications

- Asthme.
- Hypertrophie ventriculaire gauche sévère, insuffisance cardiaque non traitée.
- Bradycardie.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Troubles vasculaires périphériques sévères.
- Hypokaliémie, hypomagnésémie.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 1.8.*
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Fatigue, fièvre, diminution de la capacité à l'effort.
- Bradycardie sinusale, troubles du rythme (par ex. tachycardie ventriculaire), troubles de conduction (par ex. bloc auriculo-ventriculaire), apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, dyspnée, palpitations, douleur thoracique, hypotension, syncope.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme.
- Extrémités froides, aggravation des artériopathies périphériques (par ex. Raynaud), oedème.
- Troubles de l'érection.
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression, anxiété, confusion), céphalées, vertiges, étourdissements, paresthésies, troubles visuels/auditifs, dysgueusie.
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
- Eruption cutanée, exacerbation du psoriasis.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence).
- Spasmes musculaires.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données chez des femmes enceintes exposées au sotalol sont quasi-inexistantes et on ne sait pas s'il a un effet néfaste sur la croissance du fœtus comme certains β-bloquants.
  - En cas d'exposition peu avant l'accouchement, le nouveau-né doit être observé attentivement pendant les premières 24-48 heures après l'accouchement pour détecter les symptômes de bêta-blocage (bradycardie, hypotension, hypoglycémie).
- Allaitement:
  - Le sotalol atteint des concentrations élevées dans le lait maternel. Son utilisation est déconseillée en période d'allaitement.

Patients âgés

- Dans le traitement de la fibrillation auriculaire:
  - L'approche *rate control* est la stratégie généralement utilisée chez les personnes âgées.
  - En cas de symptômes persistants sous rate control, l'approche rhythm control peut être envisagée.
    - Néanmoins, la prudence doit rester de mise avec les antiarythmiques en raison de leur marge

thérapeutique-toxique étroite, de leurs interactions et de leurs effets indésirables potentiellement graves.
    - Les bénéfices de l'ablation par cathétérisme sont surtout documentés chez des patients plus jeunes. Toutefois, certaines sources suggèrent qu'un bénéfice pourrait également exister chez certains sous-groupes de patients âgés (*voir Folia de septembre 2025*).
  - Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. D'autres médicaments sont sélectionnés pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.5.* et *1.6.3.*.
- Les précautions d'emploi du sotalol sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Le sotalol nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Le sotalol est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil et dans une moindre mesure, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β-bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine ou en cas d'utilisation concomitante de gouttes oculaires à base de bêta-bloquants.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β-bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β_2-mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les β-bloquants non sélectifs.
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.

Précautions particulières

- Le sotalol est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.
- En raison du risque arythmogène, l'instauration du traitement et toute modification de la posologie se feront sous contrôle électrocardiographique rigoureux.

1.8.4. Atropine et isoprénaline

1.8.4.1. Atropine

L'atropine est le prototype des anticholinergiques. L'atropine à usage ophtalmique est abordée au chapitre *16.3.*

Positionnement

- L'atropine a une place dans l'anesthésie (*voir 18.1.6.*) et dans certaines urgences cardiaques et intoxications.[104]
- L'atropine est aussi utilisée en cas de râles agoniques (indication qui ne figure pas dans le RCP) [*voir Folia d'octobre 2001*].[105]

Indications (synthèse du RCP)

- Bradycardie avec instabilité hémodynamique.
- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, armes chimiques) et par des médicaments bradycardisants (*voir 20.1.2.4.*).
- Prémédication en anesthésie.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Ceux des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de l'atropine sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - L'atropine a des effets anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
  - L'atropine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- La tachycardie provoquée par l'atropine peut aggraver l'ischémie en cas d'ischémie cardiaque aiguë.

1.8.4.2. Isoprénaline

En cas de bradycardie ayant des conséquences hémodynamiques importantes, la mise en place d'un pacemaker est souvent indiquée. Dans certaines circonstances, on peut utiliser l'isoprénaline en perfusion intraveineuse.

Contre-indications

- Tachyarythmie, arythmie ventriculaire préexistante.
- Angine de poitrine, infarctus du myocarde.
- Intoxication par les digitaliques.

1.9. Hypotension

1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë

Positionnement

- En cas d'hypotension aiguë telle que le choc, il va de soi que le traitement causal s'impose en premier lieu.[106]
- L'adrénaline (épinéphrine) est indiquée pour la réanimation cardio-pulmonaire en cas d'arrêt cardiaque[107] par exemple, et pour le traitement d'urgence du choc anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave (*voir Intro.7.3.*).[108] Une seringue auto-injectable à usage intramusculaire est disponible.
- L'éphédrine se distingue de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la phényléphrine par un effet stimulant sur le système nerveux central qui est nettement plus prononcé.

Indications (synthèse du RCP)

- Adrénaline: choc anaphylactique, réanimation cardio-pulmonaire.
- Angiotensine II: hypotension persistante lors d'un choc septique ou autre choc distributif malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs.
- Argipressine: hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique.
- Dobutamine: support inotrope, notamment en cas d'insuffisance cardiaque aiguë, d'hypoperfusion aiguë (traumatisme, chirurgie, choc septique, hypovolémie), de bas débit cardiaque.
- Éphédrine et phényléphrine: hypotension au cours d'une anesthésie.
- Noradrénaline:
  - 1 mg/mL: hypotension aiguë en cas d'infarctus du myocarde aigu, de choc anaphylactique ou autres états de choc, de coma ou au cours d'une intervention chirurgicale.
  - 5 µg/mL: restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

Effets indésirables

- Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de fortes doses.
- Angiotensine II: aussi événements thromboemboliques et ischémie périphérique.
- Argipressine: arythmie, ischémie périphérique, ischémie myocardique ou intestinale, intoxication par l'eau.
- Phényléphrine: aussi bradycardie.
- Rare: ischémie locale sévère en cas d'injection accidentelle (le plus souvent dans un doigt) avec les seringues auto-injectables d'adrénaline [*voir Folia de février 2013*].

Interactions

- Adrénaline: diminution de la réponse en cas d'association à des β-bloquants.
- Angiotensine II: réponse accrue en cas d'utilisation d'IECA et diminuée en cas d'utilisation des sartans (antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT_1); effet additif en cas d'utilisation concomitante avec d'autres vasopresseurs.
- Argipressine: l'utilisation concomitante de carbamazépine, de chlorpropamide, de clofibrate, de carbamide, de fludrocortisone ou d'antidépresseurs tricycliques augmente le risque d'intoxication par l'eau.
- Éphédrine, phényléphrine: risque de crise d'hypertension grave en cas d'utilisation simultanée avec un inhibiteur sélectif de la MAO-A (*voir 10.3.3.*) ou avec un inhibiteur sélectif de la MAO-B (*voir 10.6.5.*), mais pas de manière aussi prononcée qu'avec les anciens inhibiteurs non-sélectifs et irréversibles des MAO.
- Noradrénaline: effet hypertenseur renforcé par les antidépresseurs tricycliques et les IMAO; en cas d'association à des β-bloquants non sélectifs, risque d'hypertension et bradycardie réflexe dues à l'effet α-mimétique.

Précautions particulières

- Les auto-injecteurs d'adrénaline se conservent à température ambiante pour une durée de 19 mois (Epipen® 150 µg) ou 2 ans (Epipen® 300 µg, Jext® 150 et 300 µg) selon la spécialité. Les ampoules d'adrénaline peuvent également être stockées à température ambiante mais seulement pour une durée de 6 mois (alors que leur durée de conservation au frigo est de 3 ans).
- En raison du risque d'événements thromboemboliques lors de l'utilisation de l'angiotensine II, il est recommandé d'administrer une thromboprophylaxie médicamenteuse. En cas de contre-indication à cette dernière, une prophylaxie non médicamenteuse peut être envisagée.
- Noradrénaline: différents dosages sont disponibles. Il est important d'être attentif au dosage employé afin d'éviter toute confusion ou erreur lors de l'utilisation de noradrénaline. Le dosage à 5 µg/ml est prêt à l'emploi et ne doit pas être dilué.

1.9.2. Médicaments de l'hypotension chronique

Positionnement

- L'hypotension artérielle chronique essentielle en tant qu'entité pathologique est controversée.
- Une pression artérielle chroniquement basse n'est traitée qu'en présence de symptômes gênants.[109]
- Différentes mesures peuvent être recommandées sur base d'arguments physiopathologiques comme par exemple, un supplément de sel dans l'alimentation, le port de bas de contention, dormir en surélevant la tête de lit.[109]
- Des épisodes récurrents d'hypotension sont souvent dus à la prise de médicaments ayant comme effet (indésirable) la baisse de la pression artérielle.[109] Plusieurs types de médicaments peuvent provoquer une hypotension orthostatique: les antihypertenseurs (surtout ceux qui ont un effet vasodilatateur), les diurétiques, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les alpha-bloquants, les dérivés nitrés…).
- Dans l'hypotension orthostatique grave qui peut survenir chez les patients âgés, chez les diabétiques et dans certaines affections neurologiques, l'efficacité de l'étiléfrine, un agoniste β_1- et α-adrénergique, est peu étayée.[110] Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes[109] (préparation magistrale, p.ex. "Gélules à 0,05 mg de fludrocortisone acétate FTM", jusqu'à maximum 0,3 mg par jour).
- Chez les jeunes, le traitement médicamenteux de l'hypotension chronique n'a pas été évalué dans des études cliniques. L'étiléfrine a pour indication, dans le RCP, le traitement symptomatique de l'hypotension essentielle chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, mais il n'existe pas de preuves que la prise de médicaments apporte un changement durable des chiffres tensionnels ou de la symptomatologie éventuelle.

Indications (synthèse du RCP)

- Étiléfrine: hypotension essentielle ou orthostatique (voir aussi *rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Tachyarythmie, cardiopathie ischémique, valvulopathie, cardiomyopathie obstructive, hypertension sévère.
- Glaucome à angle fermé.
- Hypertrophie de la prostate.
- Hyperthyroïdie.

Effets indésirables

- Tachycardie, hypertension.

Grossesse et allaitement

- Diminution de la perfusion utéro-placentaire; irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'étiléfrine pendant l'allaitement (pas ou

peu d'informations).

Patients âgés

- L'hypotension est une cause importante de chutes chez les personnes âgées.
- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'hypotension (orthostatique) chronique est la même que chez les personnes plus jeunes et repose avant tout sur des mesures non médicamenteuses (voir la rubrique *"Positionnement"*).
- Hypotension d'origine médicamenteuse : le traitement chronique devient de plus en plus complexe avec l'âge, d'où l'importance de réaliser l'évaluation du rapport bénéfice-risque de chaque medicament et de l'adapter/modifier si nécessaire.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

1.10. Troubles vasculaires artériels

Positionnement

- Les artériopathies périphériques (claudication, lésions trophiques) constituent une entité clinique bien définie, contrairement à ce que l'on appelle "l'insuffisance vasculaire cérébrale", une entité mal définie.
- Artériopathies périphériques
  - Le bénéfice des programmes d'exercices physiques est très bien documenté dans l'artériopathie périphérique.[111 112]
  - Les approches invasives (stenting, chirurgie) ont une place importante dans les artériopathies périphériques sévères.[111]
  - Il n'existe pas de preuves de bonne qualité que les produits disponibles en Belgique dans l'artériopathie périphérique aient un effet cliniquement pertinent.[113] La démonstration d'un effet pharmacologique (p.ex. une augmentation du flux sanguin ou une élévation de la température cutanée) n'est pas une preuve d'efficacité clinique. L'efficacité ne peut être évaluée que par des études contrôlées montrant un impact positif sur l'évolution de paramètres objectivables et cliniquement pertinents, tels qu'une amélioration des lésions trophiques ou un allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
  - Il faut tenir compte des effets indésirables et du coût de ces médicaments.
  - Les artériopathies périphériques sont un indicateur important d'un risque cardio-vasculaire élevé. Ces patients ont besoin d'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaire: sevrage tabagique, programmes d'exercice physique, surveillance de la tension artérielle, traitement par l'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) et par des statines (*voir 1.12.1.*).[111]
- Insuffisance cérébrovasculaire
  - La cinnarizine et le piracétam ont pour indication, dans le RCP, le traitement des symptômes d'origine cérébrovasculaire, une utilisation qui n'est pas appuyée par des preuves issues d'études cliniques.
  - La cinnarizine possède des propriétés antagonistes du calcium et antihistaminiques H_1 sédatives. Dans le RCP, elle a également pour indication, sur base de données limitées, le traitement des vertiges (*voir 17.2.2.*) et la prophylaxie du mal des transports et de la migraine.

Indications (synthèse du RCP)

- Cinnarizine, pentoxifylline: artériopathies périphériques (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).
- Cinnarizine et piracétam: symptômes d'origine cérébrovasculaire (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).
- Cinnarizine: également traitement des vertiges, prophylaxie du mal des transports et prophylaxie de la migraine (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Pentoxifylline: hémorragie cérébrale récente ou hémorragie rétinienne, infarctus aigu du myocarde; arythmies cardiaques sévères.
- Piracétam: hémorragie cérébrale, chorée de Huntington.

Effets indésirables

- Cinnarizine: sédation, troubles extrapyramidaux, sentiments dépressifs, effets anticholinergiques (notamment sécheresse de la bouche, constipation, *voir Intro.6.2.3.*).
- Pentoxifylline: bouffées de chaleur, troubles gastro-intestinaux, hémorragies (surtout au niveau de la peau et des muqueuses).
- Piracétam: prise de poids, nervosité, hyperactivité, somnolence, tendance accrue aux saignements.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des artériopathies périphériques est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique *"Positionnement"*).
- Les précautions d'emploi des médicaments utilisés dans les troubles vasculaires sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La cinnarizine a des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
  - Le piracétam nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La pentoxifylline nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées *voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice-risque étant défavorable ou insuffisamment documenté chez la personne âgée.
- D'autres médicaments sont sélectionnés dans la prise en charge des artériopathies périphériques (prévention cardiovasculaire secondaire) chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 1.12.1.* et *2.1.1.*.

Interactions

- Cinnarizine et piracétam: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Cinnarizine: prudence chez les patients présentant un glaucome, une hypertrophie bénigne de la prostate ou une rétention urinaire.
- Pentoxifylline: diminution de la dose en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

1.11. Veinotropes et capillarotropes

Positionnement

- Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une

diminution temporaire de la gêne subjective et de l'œdème.[114] [115] En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé. Il n'y a pas d'effet prouvé sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, ni sur l'apparition de complications à long terme, telles que les ulcères veineux. Il n'y a pas suffisamment de preuves de bonne qualité en faveur d'un effet bénéfique sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récidives d'ulcères veineux.[116] [117]

- La prise en charge des problèmes veineux des membres inférieurs repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses consistant à porter des bas de contention adaptés, à pratiquer une activité physique régulière et à éviter la station debout prolongée.[116] [118]
- En cas d'anomalies significatives à l'écho-doppler veineux, certaines procédures interventionnelles ou chirurgicales donnent des résultats positifs.[116] [118]
- L'utilisation de ces produits veinotropes pour traiter des hémorroïdes est peu étayée.[119] [120]
- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.[121]

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs (voir aussi la rubrique *"Positionnement"*).
- Pour la plupart des préparations, aussi traitement de la (crise de la) maladie hémorroïdaire (voir aussi la rubrique *"Positionnement"*).
- Polidocanol: sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

- Aescine: insuffisance rénale (RCP).
- Polidocanol: (antécédents de) tromboembolie veineuse.

Effets indésirables

- Polidocanol: rare: événement thromboembolique veineux (à distance); très rare: arythmies cardiaques et arrêt cardiaque.[122]

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des pathologies veineuses des membres inférieurs est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

1.12. Hypolipidémiants

Positionnement

- L'objectif d'une prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies est de prévenir la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées à la dyslipidémie, et pas seulement de réduire les taux de lipides. Le traitement d'une dyslipidémie s'inscrit dans le cadre de la prise en charge du risque cardio-vasculaire global. Des modifications du mode de vie telles que le sevrage tabagique, la pratique d'une activité physique suffisante, une alimentation équilibrée et une consommation modérée d'alcool sont essentielles dans un premier temps, et gardent bien entendu leur importance même sous traitement hypolipémiant.[123]
- Les dyslipidémies familiales sont associées à un risque cardio-vasculaire important et nécessitent

presque toujours un traitement médicamenteux.[123]

- Des valeurs cibles de LDL-C sont proposées dans les directives européennes les plus récentes. Ces valeurs cibles reposent sur un consensus fondé sur une synthèse de différents types d'études, et pas seulement sur des études randomisées. En prévention primaire, il n'existe pas d'études randomisées ayant évalué la stratégie de titration et le niveau d'éventuelles cibles de LDL, et en prévention secondaire, il n'en existe que quelques-unes. Les directives européennes proposent les valeurs cibles suivantes[123] :
  - en cas de risque global faible à modéré de maladie cardio-vasculaire: une valeur cible < 100 mg/dL.[5]
  - en cas de haut risque: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 70 mg/dL.
  - en cas de risque fortement accru, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 55 mg/dL.
  - chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires connues, ayant présenté un deuxième évènement cardio-vasculaire dans les deux ans suivant un premier évènement, un taux de LDL-C < 40 mg/dL pourrait même être visé.
  - tout patient atteint de diabète ou d'insuffisance rénale chronique est considéré comme un patient à risque cardio-vasculaire accru ou fortement accru.
- Statines: avec les statines, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ainsi que sur la mortalité totale a été observé dans des études cliniques, avec peu d'effets indésirables graves. Les statines ont un rôle important dans la prévention cardio-vasculaire chez les personnes à risque cardio-vasculaire nettement accru, en particulier chez les patients avec une affection cardio-vasculaire connue (prévention secondaire).[123] Chez les personnes à faible risque cardio-vasculaire global, le bénéfice obtenu en termes absolus est faible et le *Number Needed to Treat* (NNT) est donc élevé [*voir Folia de juin 2019*].[124]
- Ézétimibe en monothérapie: aucune étude n'a été menée sur des critères d'évaluation de morbidité ou de mortalité, même chez des patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines.
- Statine + ézétimibe: un effet positif limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec la simvastatine + ézétimibe chez des patients en insuffisance rénale (par rapport au placebo) et chez des patients avec un syndrome coronarien récent (par rapport à la simvastatine en monothérapie), mais il n'y avait pas de différence dans la mortalité cardio-vasculaire ou totale [*voir Folia d'avril 2015*, *Folia de novembre 2015 et Folia de mai 2016*].[123 125] Il n'existe pas d'étude clinique ayant évalué le profil d'efficacité et d'innocuité de l'ézétimibe, en association à d'autres statines.
- Fibrates: aucun effet convaincant sur la mortalité n'a été démontré avec les fibrates. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bézafibrate et le fénofibrate ont montré un effet limité sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires dans certains groupes à risque.[126 127]
- Résines échangeuses d'anions en monothérapie: il existe des données limitées provenant d'études anciennes qui indiquent une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.[128]
- Acides gras oméga-3: sur la base des preuves actuelles disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique (DHA+EPA) n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires [*voir Folia de mars 2024*].
- L'acide nicotinique et la substance apparentée acipimox (qui ne sont plus disponibles en Belgique): aucun avantage n'a été observé lorsque l'acide nicotinique était associé à une statine ou à une statine + ézétimibe.[129]
- Inhibiteurs de la PCSK9: l'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles. Lorsqu'ils sont associés à des statines, ils entraînent une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Seulement chez les patients présentant une affection athérosclérotique (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu), un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté, par rapport à une statine en monothérapie.[123] Le bénéfice en chiffres absolus était faible, il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et les études étaient de courte durée. Tant que leur efficacité clinique sur des critères d'évaluation forts et leur profil d'effets indésirables ne sont pas davantage

documentés à long terme, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée. Un autre problème est celui de leur prix très élevé. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très fortement accru, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [*voir Folia d'octobre 2016*, *Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*]. En monothérapie, il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation forts, même pas chez les patients intolérants aux statines, bien que cette indication figure dans le RCP.

- L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PSCK9. Il en résulte une augmentation du nombre de récepteurs LDL disponibles, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Aucune étude n'a été menée à long terme, sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire). La place de l'inclisiran par rapport aux autres hypolipidémiants reste donc à élucider [*voir Folia d'octobre 2021*].[130]
- L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il diminue la production hépatique de LDL-cholestérol. Il est disponible en monopréparation et en association avec l'ézétimible. Sa place n'est pas encore claire car la seule étude ayant évalué ce médicament sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbidité et mortalité cardiovasculaires) incluait uniquement des patients intolérants aux statines. Cette étude montrait un bénéfice par rapport au placebo [*voir Folia de janvier 2022* et *Folia de septembre 2024*].[131] [132] [130] Les critères cardio-vasculaires n'ont pas été évalués dans d'autres populations. On ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres hypolipidémiants ni de données à long terme.
- Des préparations à base de levure de riz rouge ou à base de pleurotes sont parfois proposées comme alternatives dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Elles sont disponibles en vente libre en Belgique sous forme de compléments alimentaires. Leur effet sur les taux de cholestérol est dû à la présence de la monacoline K, une statine naturelle (lovastatine). Il est difficile de déterminer la quantité de produit actif présente dans ces préparations dont la pureté et l'innocuité peuvent être mises en doute. Depuis juin 2022, les préparations à base de levure de riz rouge contenant 3 mg ou plus de monacolines par dose journalière ne sont plus autorisées en Europe. Ces préparations ne sont pas une alternative à la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie et leur utilisation concomitante avec des statines expose à un risque de surdosage et de toxicité musculaire [*voir Folia de juin 2014 et Folia de juin 2019*].

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge non médicamenteuse de la dyslipidémie est la même que chez les personnes plus jeunes, à savoir des modifications du mode de vie (voir la rubrique « Positionnement »). Toutefois, chez les personnes âgées, il convient d'évaluer au cas par cas la faisabilité et l'utilité de telles modifications. Ces mesures sont donc à prendre en considération en fonction d'une décision individualisée en tenant compte du bien-être du patient.
- En prévention primaire d'évènements cardiovasculaires, aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.
- Pour consulter la sélection médicamenteuse du *Formulaire de soins aux personnes âgées* dans le cadre de la prévention cardiovasculaire secondaire (cardiopathie ischémique, post-AVC, artériopathie périphérique symptomatique), *voir 1.12.1.* et *2.1.1.*.

1.12.1. Statines

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ce qui entraîne une diminution du LDL-cholestérol (LDL-C), du cholestérol non-HDL-C et de l'apolipoprotéine B. Les statines affectent peu le HDL-cholestérol et la Lp(a) et diminuent les triglycérides de 10-20%. Les statines exercent aussi d'autres effets "pléiotropes" sur le processus athérogène, mais l'importance relative de ces effets par rapport à l'effet hypolipémiant n'est pas claire.

Positionnement

- *Voir 1.12.*, pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- Prévention secondaire: des études montrent un bénéfice cardiovasculaire avec le traitement par statine chez tous les patients présentant une maladie cardio-vasculaire athérosclérotique documentée, quel que soit leur taux de LDL-C.[123 133]
- Prévention primaire: la place des statines en prévention primaire fait l'objet de discussions. Chez les patients à faible risque cardiovasculaire, il n'est pas certain que les avantages l'emportent sur les inconvénients. Le rapport coût-efficacité est le meilleur chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, tels que les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale, les patients diabétiques, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou les patients avec un risque cardio-vasculaire global accru, évalué par exemple sur base des modèles SCORE2 [*voir Folia de juin 2019*]. Le KCE a développé à cet effet un outil d'aide à la décision (*www.statines.kce.be*) [*voir Folia de mars 2020*].
- Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été démontré avec toutes les statines disponibles en Belgique[123] ; on suppose un effet de classe. Les patients peuvent réagir très différemment à la même dose de statine. Les statines n'ont pas toutes la même puissance (effet par mg). Les molécules plus puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) produisent un effet hypocholestérolémiant plus important. Ces molécules plus puissantes entraînent plus d'effets indésirables.
- La question de savoir si les statines devraient être titrées en fonction des valeurs cibles de LDL-C (approche "treat to target" avec traitement intensif par statine) ou si, comme dans presque toutes les études randomisées, une dose fixe devrait être administrée, fait l'objet de nombreux débats. Cette question n'a pas été appronfondie dans des études randomisées. En prévention secondaire, dans des études randomisées comparant des doses standard de statines à un traitement intensif (statines plus puissantes et/ou doses plus élevées), le traitement intensif a été associé à un bénéfice supplémentaire limité en termes de morbidité.[124] Ces études étaient de trop petite taille et de puissance statistique insuffisante pour pouvoir se prononcer sur l'effet en termes de mortalité. Il n'existe pas d'études randomisées en prévention primaire.
- Lorsque la diminution du cholestérol est jugée insuffisante malgré la dose maximale tolérée, les statines peuvent être associées à des résines échangeuses d'anions, des fibrates, l'ézétimibe, des inhibiteurs de la PCSK9, l'acide bempédoïque ou l'inclisiran. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec l'association ézétimibe + simvastatine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant un antécédent récent de syndrome coronarien; il n'y avait toutefois pas de différence en termes de mortalité totale et cardio-vasculaire, et il convient de tenir compte du risque accru d'effets indésirables [*voir Folia de novembre 2015*].[123 125] Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a également été observé avec l'association statine + inhibiteur de la PCSK9, après un traitement de 2 à 3 ans, chez des patients à très haut risque (surtout patients en post-infarctus), sans effet sur la mortalité cardio-vasculaire; on ne dispose pas de données à plus long terme [*voir Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*].[123]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie.
- Prévention des maladies cardio-vasculaires.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique et élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
- Atorvastatine: sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, l'atorvastatine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif.
- Manifestations musculaires: myalgies, myopathie, aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (*voir la rubrique "Interactions"*).
- Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent temporaire des transaminases, rarement hépatite.
- Incidence légèrement accrue de diabète de type 2.[134]
- Rare: polyneuropathie, myasthénie.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Grossesse: l'atorvastatine et la simvastatine sont les plus étudiées durant la grossesse. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence chez le nourrisson. Pour les autres statines, il n'est pas possible de se prononcer sur leur sécurité pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des statines pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Après l'âge de 80 ans, il n'existe pas de preuve d'un intérêt de faire diminuer une cholestérolémie ou d'un intérêt d'une statine en prévention primaire. Chez les patients âgés ayant des antécédents de pathologie coronarienne ou d'AVC (prévention secondaire), il existe des données montrant un bénéfice de poursuivre un traitement par statine déjà instauré.
- L'initiation d'un traitement chronique par statines repose sur une décision partagée qui prend en compte l'espérance et la qualité de vie des patients âgés mais aussi la possibilité de survenue d'effets indésirables (par ex. troubles musculosquelettiques plus fréquents chez les personnes de plus de 65 ans, troubles hépatiques, survenue d'un diabète, insomnies, troubles de la concentration).
- Chez le patient âgé avec une bonne espérance de vie, il n'y a pas d'argument pour arrêter un traitement par statine si celui-ci est bien supporté. Par contre, en cas d'espérance de vie limitée (< 1 an), une déprescription des statines est à prendre en compte.
- Les précautions d'emploi des statines sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La pravastatine et la rosuvastatine nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - La simvastatine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de la simvastatine indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association:
  - à d'autres médicaments hypolipidémiants tels que l'ézétimibe, les fibrates et l'acide bempédoïque
  - à la colchicine
  - à la ciclosporine (par inhibition des transporteurs OAT1B1 et OATP1B3)
  - aux (néo)macrolides
  - aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine), aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour

la rosuvastatine) ou aux inhibiteurs de la P-gp (pour l'atorvastatine).

- Les statines étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, elles doivent être prises au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
- Augmentation des concentrations plasmatiques lors de l'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) ou du roxadustat par inhibition du transporteur OATP.
- L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Avant d'initier le traitement, il peut être intéressant de doser la créatine kinase (CK) et les enzymes hépatiques, d'autant plus si le patient est âgé ou en cas de forte consommation d'alcool et/ou d'antécédents de maladie du foie.
- En présence de symptômes évoquant une atteinte musculaire, l'ESC conseille d'arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).[135]
  - si ce taux est inférieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé d'interrompre le traitement pendant 2-4 semaines. Si les manifestations musculaires restent inchangées, la statine initiale peut être reprise et d'autres causes des manifestations musculaires doivent être envisagées; si les symptômes s'améliorent, il est recommandé d'instaurer une autre statine. Si ensuite les symptômes réapparaissent, il est recommandé d'essayer une troisième statine à faible dose ou de réintroduire l'une des statines déjà essayées en adaptant le schéma posologique (un jour sur deux, ou deux fois par semaine).
  - si le taux de CK dépasse 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé, après une interruption de 6 semaines ou après normalisation des CK, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible, ou de suivre un schéma posologique alternatif.
- En présence de symptômes évoquant des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et l'ESC conseille d'arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.
- Éviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.
- Il est conseillé de suspendre le traitement par statine quelques jours avant une intervention chirurgicale en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse.

Posologie

- Les statines se prennent de préférence le soir, étant donné que la synthèse de cholestérol a surtout lieu la nuit; pour l'atorvastatine et la rosuvastatine, ceci est probablement moins important vu leur longue durée d'action.
- La plupart des guidelines proposent une dose initiale moyenne à élevée, selon la situation (prévention primaire ou secondaire) ou selon la réduction du taux de LDL-cholestérol que l'on souhaite obtenir.[123] Chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu, le traitement est amorcé dès que possible à dose élevée. Pour la discussion sur les valeurs cibles de LDL-C, *voir rubrique "Positionnement"*.
- Éviter des doses élevées de simvastatine (80 mg par jour) en raison du risque accru de rhabdomyolyse [*voir Folia de septembre 2011*].

1.12.2. Fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR-α; ils modulent l'expression génique de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. Les fibrates induisent une réduction plus importante des triglycérides que les statines. Le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol baisse aussi, dans une moindre mesure, tandis que le taux de HDL-cholestérol augmente.
Le ciprofibrate n'est plus commercialisé depuis décembre 2025.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire
- Aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale n'a été démontré avec les fibrates disponibles en Belgique. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bézafibrate et le fénofibrate ont montré un effet limité sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires dans certains groupes à risque.[126 127]
- Plusieurs études observationnelles suggèrent qu'un taux de triglycérides à jeun > 150 mg/dl augmente le risque cardio-vasculaire[136] , mais aucune étude n'a pu prouver qu'une réduction de l'hypertriglycéridémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires.
- Les fibrates sont parfois utilisés *off-label* dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500-1000 ml/dl à jeun). Aucune étude clinique ne prouve qu'ils ont un effet sur l'incidence de la pancréatite bien qu'ils réduisent le taux de triglycérides.[136]

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines.
- Hypertriglycéridémie.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).
- Maladies de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires.
- Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, lithiase biliaire, pancréatite.
- Myalgies, surtout en cas d'association à une statine ou en cas d'insuffisance rénale.
- Augmentation de la créatinine et de l'homocystéine.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place des fibrates dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.
- Le bézafibrate, le ciprofibrate et le fénofibrate nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémiants.

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine ou à la colchicine.
- Les fibrates étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, ils doivent être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

1.12.3. Résines échangeuses d'anions

Les résines échangeuses d'anions lient les sels biliaires dans l'intestin et interrompent ainsi leur cycle entéro-hépatique, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Chez certains patients, une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides est observée.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- Il existe des données limitées provenant d'études cliniques plus anciennes, dans lesquelles il a été démontré que les résines échangeuses d'anions réduisaient la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires[128] , mais ces médicaments ne sont plus utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables et de la disponibilité d'alternatives.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines.
- Prurit consécutif à un ictère par cholestase.
- Diarrhée par malabsorption des sels biliaires.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, très souvent constipation).
- Déficience en vitamines liposolubles, en acide folique, en calcium et en fer en cas d'usage prolongé de doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place des résines échangeuses d'anions dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

Interactions

- Fixation de certains médicaments, entre autres les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, la lévothyroxine, les contraceptifs oraux et le contraceptif d'urgence lévonorgestrel [*voir Folia de novembre 2021*], les fibrates, les statines et l'ézétimibe, sur les résines échangeuses d'anions: ces médicaments doivent donc être pris au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise des résines échangeuses d'anions.

Administration et posologie

- Les résines échangeuses d'anions sont disponibles sous forme de poudre, à dissoudre dans un liquide.
- Elles doivent être prises avant ou pendant le repas, avec beaucoup de liquide, de préférence le matin.
- La dose doit être augmentée progressivement.

1.12.4. Ézétimibe

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol. Il n'a que peu d'effet sur les triglycérides et sur le HDL-cholestérol.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- L'ézétimibe en monothérapie n'a pas été étudié sur des critères d'évaluation cliniques forts, même chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à une statine.
- L'ézétimibe, en association avec la simvastatine, a un effet limité sur la morbidité cardio-vasculaire chez certains patients à risque, mais pas d'effet avéré sur la mortalité cardio-vasculaire et totale [*voir Folia de novembre 2015*].[123 125] En ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine, on ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) ni sur la sécurité d'emploi.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie: en monothérapie, chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines; en association à une statine, lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de celle obtenue avec la dose maximale tolérée de la statine.
- Prévention secondaire des évènements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine (*voir rubrique "Positionnement" en ce qui concerne l'ézétimibe en monothérapie*).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Atteinte musculaire avec rarement (surtout en association avec une statine) une rhabdomyolyse.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'ézétimibe pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place de l'ézétimibe dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

Interactions

- L'ézétimibe étant susceptible de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, il doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

1.12.5. Acides gras oméga-3

À fortes doses, les acides gras oméga-3 (> 2 g/jour) baissent les taux de VLDL et de triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des triglycérides.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- L'efficacité des acides gras oméga-3 pour la prévention cardio-vasculaire est incertaine (utilisation *off-label*). Quelques études anciennes montraient un effet limité en prévention secondaire, mais des études plus récentes ne montrent aucun bénéfice. Un bénéfice est toutefois suggéré dans une étude portant sur un dérivé de l'acide eicosapentaénoïque à forte dose, non disponible en Belgique, mais l'étude en question présente des lacunes méthodologiques. À l'inverse, un risque accru de fibrillation auriculaire est clairement établi, en particulier avec les doses plus fortes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de ces produits semble actuellement négatif [*voir Folia de septembre 2019 et Folia de mars 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertriglycéridémies endogènes.

Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, élévation modérée des enzymes hépatiques.
- Certaines études ayant évalué des acides gras oméga-3 à fortes doses ont constaté une aug-mentation de l'incidence de la fibrillation auriculaire [*voir Folia de mars 2024*].
- Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements.

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place des acides gras oméga-3 dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

1.12.6. Inhibiteurs de la PCSK9

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- Lorsque les inhibiteurs de la PCSK9 sont associés à des statines, ils entraînent une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.
- Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts sur la monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cette indication figure le RCP.[137]
- Seulement chez les patients présentant une affection athérosclérotique (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu), un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec

l'association statine + inhibiteur de la PCSK9, par rapport à une statine en monothérapie.[123] Le bénéfice en chiffres absolus était faible, il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et les études étaient de courte durée.
- Tant que leur efficacité clinique sur des critères d'évaluation forts et leur profil d'effets indésirables ne sont pas davantage documentés à long terme, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée. Un autre problème est celui de leur prix très élevé. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très fortement accru, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [*voir Folia d'octobre 2016*, *Folia de juillet 2017* et *Folia de février 2019*].
- Il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation forts sur la monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cette indication figure dans le RCP.[137]
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale (pour l'alirocumab déjà à partir de l'âge de 8 ans) et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
  - en association à une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipidémiants, lorsqu'une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est recherchée;
  - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Prévention cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse avérée (évolocumab: aussi en cas de risque élevé de maladie athéroscléreuse):
  - en association à une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans d'autres hypolipidémiants;
  - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipidémiants.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Symptômes des voies respiratoires supérieures et syndrome pseudo-grippal.
- Myalgies ou arthralgies (rare).
- Rarement formation d'anticorps (neutralisants); l'impact clinique à long terme n'est pas clair.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place des inhibiteurs de la PCSK9 dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

1.12.7. Inclisiran

L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PSCK9. Ainsi le nombre de récepteurs LDL disponibles augmente, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- Aucune étude n'a été menée à long terme, sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire). La place de l'inclisiran par rapport aux autres hypolipidémiants reste donc à élucider [*voir Folia d'octobre 2021*].[130]
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
  - en association à une statine, seule ou avec d'autres hypolipidémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;
  - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place de l'inclisiran dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

1.12.8. Acide bempédoïque

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il diminue la production hépatique de LDL-cholestérol. Il est disponible en monopréparation et en association avec l'ézétimibe.

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- La place de l'acide bempédoïque n'est pas encore claire car la seule étude ayant évalué ce médicament sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbidité et mortalité cardiovasculaires) incluait uniquement des patients intolérants aux statines. Cette étude montrait un bénéfice par rapport au placebo [*voir Folia de janvier 2022* et *Folia september 2024*].[131] [132] [130] Les critères cardio-vasculaires n'ont pas été évalués dans d'autres populations.
- On ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres hypolipidémiants ni de données à long terme.
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
  - en association avec une statine ou une statine et d'autres hypolipidémiants, chez les patients chez

qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol
    - en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipidémiants en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.
- Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou risque cardiovasculaire élevé, pour diminuer le taux de LDL-cholestérol en complément de la correction des autres facteurs de risque:
    - chez les patients traités par statine à dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe
    - seul ou en association avec l'ézétimibe en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines.

Contre-indications

- Administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.

Effets indésirables

- Hyperuricémie avec risque de crise de goutte, surtout chez les patients prédisposés.
- Douleurs aux extrémités, augmentation possible du risque de rupture tendineuse.
- Anémie.
- Augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée. Tout comme chez les patients plus jeunes, la place de l'acide bempédoïque dans le traitement hypolipidémiant est limitée chez les patients âgés.

Interactions

- Augmentation des concentrations plasmatiques des statines avec risque de myopathie (et rhabdomyolyse).

Précautions particulières

- Evaluation de la fonction hépatique en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme.
- En présence de symptômes évoquant une atteinte musculaire, arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).

1.12.9. Associations

Positionnement

- *Voir 1.12.* pour le positionnement des différents médicaments en monothérapie et pour l'approche générale de l'hyperlipidémie dans le cadre de la gestion du risque cardiovasculaire.
- Ézétimibe + statine: l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine diminue légèrement la morbidité cardio-vasculaire, par rapport à la simvastatine en monothérapie, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients avec un syndrome coronarien récent. Il n'y a aucun effet prouvé sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire.[123] [125] En ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine, on ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) ni sur la sécurité d'emploi.

- Fibrate + statine: rien ne prouve la supériorité de cette association en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardio-vasculaire, par rapport à la statine en monothérapie.
- Acide bempédoïque + ézétimibe: cette association semble plus efficace que chacun des composés en monothérapie pour réduire le LDL-cholestérol [*voir Folia de janvier 2022*], mais il n'existe pas d'études en prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire [*voir Folia de septembre 2024*].
- Certaines associations ne sont remboursées que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- Ézétimibe + statine:
  - hypercholestérolémie chez les patients à haut risque cardio-vasculaire lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de celle obtenue avec la dose maximale tolérée d'une statine seule.
  - prévention secondaire des évènements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.
- Fénofibrate + pravastatine: hyperlipidémie mixte chez les patients à haut risque cardiovasculaire dont le taux de LDL-cholestérol est contrôlé de manière adéquate par pravastatine 40 mg en monotherapie ou par une autre statine à dose modérée, afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-cholestérol.
- Acide bempédoïque + ézétimibe:
  - hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte: en association avec une statine chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.
  - maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou risque cardiovasculaire élevé, pour diminuer le taux de LDL-cholestérol en complément de la correction des autres facteurs de risque:
    - en cas d'hypercholestérolémie non contrôlée sous statine à dose maximale tolérée et ézétimibe
    - en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines et avec une hypercholestérolémie non contrôlée sous ézétimibe

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).
- Pravastatine + fénofibrate: également insuffisance rénale sévère (RCP).
- Acide bempédoïque + ézétimibe: administration concomitante avec des statines en cas d'affection hépatique évolutive ou d'élévation persistante des enzymes hépatiques.
- Statines
  - Insuffisance hépatique et élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
  - Atorvastatine: sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, l'atorvastatine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
  - Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Fibrates
  - Insuffisance hépatique (RCP).
  - Maladies de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires.
  - Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Ézétimibe
  - Insuffisance hépatique (RCP).
- Acide bempédoïque
  - Administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.

Effets indésirables

- Statines

- Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif.
- Manifestations musculaires: myalgies, myopathie aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (voir la rubrique *"Interactions"*).
- Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent temporaire des transaminases, rarement hépatite.
- Incidence légèrement accrue de diabète de type 2.[134]
- Rare: polyneuropathie, myasthénie.

- Fibrates
  - Troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, lithiase biliaire, pancréatite.
  - Myalgies, surtout en cas d'association à une statine ou en cas d'insuffisance rénale.
  - Augmentation de la créatinine et de l'homocystéine.
- Ézétimibe
  - Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
  - Atteinte musculaire avec rarement (surtout en association avec une statine) une rhabdomyolyse.
- Acide bempédoïque
  - Hyperuricémie avec risque de crise de goutte, surtout chez les patients prédisposés.
  - Douleurs aux extrémités, augmentation possible du risque de rupture tendineuse.
  - Anémie.
  - Augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
- Les associations rosuvastatine/ézétimibe, simvastatine/ézétimibe et pravastatine/fénofibrate nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Statines
  - Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association:
    - à d'autres médicaments hypolipidémiants tels que l'ézétimibe, les fibrates et l'acide bempédoïque
    - à la colchicine
    - à la ciclosporine (par inhibition des transporteurs OAT1B1 et OATP1B3)
    - aux (néo)macrolides
    - aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine), aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la rosuvastatine) ou aux inhibiteurs de la P-gp (pour l'atorvastatine).
  - Les statines étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, elles doivent être prises au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
  - Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
  - Augmentation des concentrations plasmatiques lors de l'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) ou du roxadustat par inhibition

du transporteur OATP.
    - L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic.* et *Tableau Id. dans Intro 6.3.*).
    - La rosuvastatine est un substrat du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.*).
    - La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.*).
- Fibrates
    - Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémiants.
    - Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine ou à la colchicine.
    - Les fibrates étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, ils doivent être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
- Ézétimibe
    - L'ézétimibe étant susceptible de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, il doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
- Acide bempédoïque
    - Augmentation des concentrations plasmatiques des statines avec risque de myopathie (et rhabdomyolyse).

Précautions particulières

- Les associations contenant une forte dose de simvastatine (80 mg par jour) doivent être évitées en raison du risque accru de rhabdomyolyse.
- L'association acide bempédoïque + ézétimibe est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.
- Statines
    - En présence de symptômes évoquant une atteinte musculaire, arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).[135]
        - si ce taux est inférieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé d'interrompre le traitement pendant 2-4 semaines. Si les manifestations musculaires restent inchangées, la statine initiale peut être reprise et d'autres causes de manifestations musculaires doivent être envisagées; si les symptômes s'améliorent, il est recommandé d'instaurer une autre statine. Si ensuite les symptômes réapparaissent, il est recommandé d'essayer une troisième statine à faible dose ou de réintroduire l'une des statines déjà essayées en adaptant le schéma posologique (un jour sur deux, ou deux fois par semaine).
        - si le taux de CK dépasse 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé, après une interruption de 6 semaines ou après normalisation des CK, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible, ou de suivre un schéma posologique alternatif.
    - En présence de symptômes évoquant des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.
    - Éviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.
- Acide bempédoïque
    - Evaluation de la fonction hépatique en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme.

1.13. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes

actifs, mais elles pourraient faciliter l'observance thérapeutique. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

- En prévention primaire, il n'est pas prouvé que le recours à ces associations dans une population occidentale donnent de meilleurs résultats qu'une prise en charge individuelle des principaux facteurs de risque [*voir Folia de novembre 2019*].[138] En prévention secondaire, des données suggèrent que le recours à une association fixe peut être associé à de meilleurs résultats en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, ce qui pourrait s'expliquer par la meilleure observance thérapeutique.[139]

Indications (synthèse du RCP)

- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: hypertension artérielle et/ou maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus) chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.

Contre-indications

- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: insuffisance hépatique (RCP).
- Dihydropyridines
  - Insuffisance cardiaque non traitée
  - Angor instable
  - Infarctus du myocarde récent
- IECA
  - **Grossesse.**
  - Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
  - Hyperkaliémie.
  - Antécédents d'angiœdème sous IECA, angiœdème héréditaire ou idiopathique.
  - Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
  - Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, les IECA sont considérés comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.
- Statines
  - Insuffisance hépatique et élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
  - Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, l'atorvastatine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Acide acétylsalicylique
  - Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
  - (Antécédents d') ulcère gastro-duodénal.
  - Hypersensibilité aux salicylés ou aux autres AINS (hypersensibilité croisée possible).
  - Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
  - Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Dihydropyridines
  - Vasodilatation périphérique avec hypotension, tachycardie réflexe, palpitations, malaise, bouffeés de chaleur, flush cutané, céphalées, œdème malléolaire.
  - Troubles visuels, fatigue, vertiges.
  - Troubles digestifs (par ex. nausées, modification du transit).

- Dermatite, éruption cutanée.[27]
- Hyperplasie gingivale.

- IECA
  - Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
  - Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
  - Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
  - Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
  - Éruption cutanée.
  - Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
  - Angiœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angiœdème non lié à la prise d'IECA.
- Statines
  - Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif.
  - Manifestations musculaires: myalgies, myopathie aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (voir la rubrique *"Interactions"*).
  - Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent temporaire des transaminases, rarement hépatite.
  - Incidence légèrement accrue de diabète de type 2.[134]
  - Rare: polyneuropathie, myasthénie.
- Acide acétylsalicylique
  - Hémorragie: des problèmes d'hémorragie, tels que des hémorragies après une extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou rarement des hémorragies intracrâniennes, peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois même après une seule dose.
  - Irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; ce risque est plus faible avec les formes solubles et les formes gastro-résistantes. Une protection gastrique par IPP peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les patients à risque, pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (*voir 3.1.*).
  - Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques et présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.

Grossesse et allaitement

- Les associations pour la prévention cardio-vasculaire sont contre-indiquées en cas de grossesse et allaitement.

Patients âgés

- Dihydropyridines
  - Les précautions d'emploi des dihydropyridines sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- IECA
  - Les précautions d'emploi des IECA sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique

"Précautions particulières") mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
    - Chez la personne âgée, l'instauration du traitement doit débuter avec des doses très faibles et l'augmentation de la dose doit se faire de façon très progressive.
    - Il faut être également particulièrement attentif aux situations aigues comportant un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale aigue, justifiant la réduction temporaire de la dose, voire l'arrêt temporaire du traitement.
    - Le périndopril nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
    - Le ramipril nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Statines
    - Pour le traitement hypolipidémiant en général chez la personne âgée, *voir 1.12.*.
    - Après l'âge de 80 ans, il n'existe pas de preuve d'un intérêt de faire diminuer une cholestérolémie ou d'un intérêt d'une statine en prévention primaire. Chez les patients âgés ayant des antécédents de pathologie coronarienne ou d'AVC (prévention secondaire), il existe des données montrant un bénéfice de poursuivre un traitement par statine déjà instauré.
    - L'initiation d'un traitement chronique par statines repose sur une décision partagée qui prend en compte l'espérance et la qualité de vie des patients âgés mais aussi la possibilité de survenue d'effets indésirables (par ex. troubles musculosquelettiques plus fréquents chez les personnes de plus de 65 ans, troubles hépatiques, survenue d'un diabète, insomnies, troubles de la concentration).
    - Chez le patient âgé avec une bonne espérance de vie, il n'y a pas d'argument pour arrêter un traitement par statine si celui-ci est bien supporté. Par contre, en cas d'espérance de vie limitée (< 1 an), une déprescription des statines est à prendre en compte.
    - Les précautions d'emploi des statines sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- Acide acétylsalicylique
    - Chez les patients âgés, la place de l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique *"Positionnement"*).
    - Cependant, étant donné la plus grande vulnérabilité des personnes âgées aux effets secondaires des médicaments proposés ainsi qu'une plus grande prévalence de patients avec des comorbidités et donc polymédiqués, la balance bénéfice-risque doit être évaluée avec prudence et en concertation avec le patient. L'état de santé du patient ainsi que son espérance et sa qualité de vie sont des aspects à tenir en compte.
    - Concernant la prise d'acide acétylsalicylique, une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (*voir 3.1.*).
- Les associations atorvastatine/périndopril/amlodipine et acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Dihydropyridines
    - Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
    - Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

- L'amlodipine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.*). Après administration orale, certains antagonistes du calcium (p.ex. la félodipine) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.

- IECA
  - Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
  - Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
  - **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des IECA/sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (***voir Intro.6.2.7.***).**
  - Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
  - Risque légèrement accru d'hypoglycémie chez les patients sous insuline, sulfamidés hypoglycémiants, glinides.
  - Augmentation de la lithémie.
  - Risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angiœdème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).
- Statines
  - Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association:
    - à d'autres médicaments hypolipidémiants tels que l'ézétimibe, les fibrates et l'acide bempédoïque
    - à la colchicine
    - à la ciclosporine (par inhibition des transporteurs OAT1B1 et OATP1B3)
    - aux (néo)macrolides
    - aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine), aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la rosuvastatine) ou aux inhibiteurs de la P-gp (pour l'atorvastatine).
  - Les statines étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, elles doivent être prises au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
  - Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
  - Augmentation des concentrations plasmatiques lors de l'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) ou du roxadustat par inhibition du transporteur OATP.
  - L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro 6.3.* et *Tableau Id. dans Intro 6.3.*).
- Acide acétylsalicylique
  - Risque accru d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS (y compris les AINS COX-2 sélectifs), des ISRS ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
  - Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.
  - Association d'acide acétylsalicylique et d'AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène: l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
  - Association d'acide acétylsalicylique (surtout à fortes doses) et de méthotrexate: risque accru d'effets

indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

Précautions particulières

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs.
- Dihydropyridines
  - Chez les patients insuffisants cardiaques, la prudence est de mise avec les dihydropyridines car elles peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité (RCP). Si une augmentation posologique est nécessaire, elle doit se faire avec précaution.
  - On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]
- IECA
  - Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement en raison du risque de déterioration de la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
  - Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques à doses élevées (voir rubrique *"Effets indésirables"*), il est recommandé de débuter le traitement par une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
  - En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débuter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
  - Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines plus tard.
  - Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'IECA pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
  - Chez le patient avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m2), envisager l'interruption temporaire de l'IECA en cas de recours à une imagerie utilisant un produit de contraste iodé.[28]
  - On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.[21 22]
- Statines
  - Avant d'initier le traitement, il peut être intéressant de doser la créatine kinase (CK) et les enzymes hépatiques, d'autant plus si le patient est âgé ou en cas de forte consommation d'alcool et/ou d'antécédents de maladie du foie.
  - En présence de symptômes évoquant une atteinte musculaire, l'ESC conseille d'arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).[135]
    - si ce taux est inférieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé d'interrompre le traitement pendant 2-4 semaines. Si les manifestations musculaires restent inchangées, la statine initiale peut être reprise et d'autres causes de manifestations musculaires doivent être envisagées; si les symptômes s'améliorent, il est recommandé d'instaurer une autre statine. Si ensuite les symptômes réapparaissent, il est recommandé d'essayer une troisième statine à faible dose ou de réintroduire l'une des statines déjà essayées en adaptant le schéma posologique (un jour sur deux, ou deux fois par semaine).
    - si le taux de CK dépasse 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé, après une interruption de 6 semaines ou après normalisation des CK, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible, ou de suivre un schéma posologique alternatif.

- En présence de symptômes évoquant des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.
- Éviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.
- Il est conseillé de suspendre le traitement par statine quelques jours avant une intervention chirurgicale en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse.

- Acide acétylsalicylique
  - Concernant l'interruption préopératoire, *voir 2.1.*
  - La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
  - Risque accru d'hémorragie et de lésions gastro-intestinales lié à l'utilisation d'acide acétylsalicylique concomitamment à une consommation excessive ou chronique d'alcool.

1.14. Médicaments de l'hypertension pulmonaire

- L'ambrisentan, le bosentan et le macitentan sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
- Le sildénafil et le tadalafil sont des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5. Le sildénafil et le tadalafil sont aussi utilisés dans les problèmes d'érection (*voir 7.3.1.*).
- L'époprosténol (*voir 2.1.1.3.*) est une prostaglandine naturelle.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase soluble, comme le vériciguat, qui est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (*voir 1.3.3.*).
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de certaines formes d'hypertension pulmonaire, en monothérapie ou associés. L'indication d'un traitement par ces médicaments est posée par un médecin spécialiste en fonction de la gravité et de la cause de l'hypertension pulmonaire. Nous renvoyons au RCP pour les indications spécifiques des différents médicaments.

Contre-indications

- Ambrisentan: fibrose pulmonaire idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Bosentan: **grossesse**, insuffisance hépatique (RCP).
- Macitentan: **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Riociguat: utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 ou de dérivés nitrés, pneumonie interstitielle idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sélexipag: affection coronarienne sévère, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, insuffisance cardiaque, arythmies sévères, valvulopathie.
- Sildénafil et tadalafil: hypotension (systolique < 90 mmHg), angor instable, accident vasculaire cérébral récent ou infarctus du myocarde récent, névrite optique ischémique, drépanocytose, utilisation concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'α1-bloquants ou de riociguat (risque d'hypotension sévère).
- Tréprostinil: hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive, dysfonctionnement sévère du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque décompensée, anomalies valvulaires avec dysfonctionnement myocardique, cardiopathie ischémique, arythmie sévère, hémorragie active, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ambrisentan, bosentan et macitentan: élévation des enzymes hépatiques et toxicité hépatique, anémie, œdème, bouffées de chaleur, congestion nasale.
- Epoprosténol: hémorragie, thrombopénie, bouffées de chaleur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleur au niveau de la mâchoire, hypotension, bradycardie, tachycardie.
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, angio-oedème.
- Sildénafil et tadalafil: céphalées, bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées, hypotension, vertiges, rarement AVC, AIT et infarctus du myocarde, troubles visuels transitoires (des cas de névrite optique ischémique ont été rapportés), priapisme (surtout en cas d'anomalies anatomiques du pénis ou en cas de drépanocytose), aggravation des apnées du sommeil.
- Tréprostinil: céphalées, vasodilatation, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, douleurs de la mâchoire, réaction au site de perfusion, vertiges, hypotension, hémorragies, prurit, douleurs musculaires, articulaires et aux extrémités, œdème.

Grossesse et allaitement

- **L'ambrisentan, le bosentan, le macitentan et le riociguat sont contre-indiqués pendant la grossesse (tératogénicité chez l'animal) et pendant la période d'allaitement.**
- Époprosténol, sélexipag, sildénafil, tadalafil et tréprostinil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Le tadalafil nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée et sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le riociguat nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sildénafil et tadalafil: Hypotension sévère en cas d'association à des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine, des α1-bloquants, le riociguat ou en association avec l'alcool.
- Bosentan: risque accru de toxicité hépatique en cas d'association au glibenclamide.
- L'ambrisentan est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le bosentan est un substrat et inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Une autre interaction importante résultant de l'induction enzymatique (CYP3A4) est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Ambrisentan et bosentan: augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'association à la ciclosporine, inhibiteur des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3.
- Le macitentan est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Riociguat: l'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension.
- Le riociguat est un substrat du CYP2C8, du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le sélexipag est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le sildénafil et le tadalafil sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- Le tréprostinil est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Risque accru d'hémorragie en cas d'association du tréprostinil à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

1.15. Médicaments divers dans des pathologies cardio-vasculaires

1.15.1. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E_1.
La spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre *7.3.3.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Maintien provisoire de l'ouverture ou réouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques ducto-dépendantes (dans l'attente d'une intervention chirurgicale).

1.15.2. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

1.15.3. Médicaments de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Le mavacamten est un inhibiteur réversible de la myosine cardiaque.

Positionnement

- L'efficacité et la sécurité à long terme du mavacamten ne sont pas suffisamment documentées (*voir Folia de septembre 2024*). En raison de ses effets indésirables fréquents et des interactions potentielles, son rapport bénéfice/risque est incertain.[140 141]

Indications (synthèse du RCP)

- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique.

Contre-indications

- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 ou un phénotype non déterminé du CYP2C19.
- Traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP2C19 en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Effets indésirables

- Dysfonctionnement systolique (fraction d'éjection réduite (< 50 %), avec ou sans symptômes).
- Etourdissements, dyspnée, syncope.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Mavacamten est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le RCP fournit des instructions détaillées pour les adaptations de la posologie en fonction de l'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 et du phénotype du CYP2C19.
- Possibilité d'aggravation de la dysfonction systolique en cas d'association avec d'autres médicaments ayant un effet inotrope négatif.

Précautions particulières

- Vu le risque d'insuffisance cardiaque, les patients doivent être rigoureusement suivis lors de l'instauration du traitement et tout au long du traitement.

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Hypertensive emergencies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/27/management-approach (consulté le 2024-05-21)
2. **Miller Joseph B ; Hrabec Daniel ; Krishnamoorthy Vijay ; Kinni Harish ; Brook Robert D**, *Evaluation and management of hypertensive emergency*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/386/bmj-2023-077205.full.pdf
3. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/diagnosis-approach (consulté le 2024-05-21)
4. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/management-approach (consulté le 2024-05-28)
5. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
6. **Govaerts F. ; Delvaux N. ; Van Thienen K.**, *Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1298 (consulté le 2024-12-01)
7. **McEvoy John William ; McCarthy Cian P ; Bruno Rosa Maria ; Brouwers Sofie ; Canavan Michelle D ; Ceconi Claudio ; Christodorescu Ruxandra Maria ; Daskalopoulou Stella S ; Ferro Charles J ; Gerdts Eva ; Hanssen Henner ; Harris Julie ; Lauder Lucas ; McManus Richard J ; Molloy Gerard J ; Rahimi Kazem ; Regitz-Zagrosek Vera ; Rossi Gian Paolo ; Sandset Else Charlotte ; Scheenaerts Bart ; Staessen Jan A ; Uchmanowicz Izabella ; Volterrani Maurizio ; Touyz Rhian M**, *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.*, Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210715
8. **Dynamed**, *Hypertension>Management>Medications>Antihypertensive Medication Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypertension#ANTIHYPERTENSIVE_MEDICATIONS (consulté le 2024-12-14)
9. **Reinhart M. ; Puil L. ; Salzwedel D. M. ; Wright J. M.**, *First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37439548
10. **Dynamed**, *Hypertension in Older Adults>Overview & Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-in-older-adults#TOPIC_XNJ_3JT_KGB (consulté le 2024-05-27)
11. **Musini V. M. ; Tejani A. M. ; Bassett K. ; Puil L. ; Wright J. M.**, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000028.pub3

12. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-21)
13. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Special Populations>Race and Ethnicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#RACE (consulté le 2024-05-21)
14. **Yusuf S. ; Teo K.K. ; Pogue J. ; Dyal L. ; Copland I. ; Schumacher H. ; Dagenais G. ; Sleight P. ; Anderson C.**, *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801317
15. **Mancia Giuseppe ; Kreutz Reinhold ; Brunström Mattias ; Burnier Michel ; Grassi Guido ; Januszewicz Andrzej ; Muiesan Maria Lorenza ; Tsioufis Konstantinos ; Agabiti-Rosei Enrico ; Algharably Engi Abd Elhady ; Azizi Michel ; Benetos Athanase ; Borghi Claudio ; Hitij Jana Brguljan ; Cifkova Renata ; Coca Antonio ; Cornelissen Veronique ; Cruickshank J Kennedy ; Cunha Pedro G ; Danser A H Jan ; Pinho Rosa Maria de ; Delles Christian ; Dominiczak Anna F ; Dorobantu Maria ; Doumas Michalis ; Fernández-Alfonso María S ; Halimi Jean-Michel ; Járai Zoltán ; Jelaković Bojan ; Jordan Jens ; Kuznetsova Tatiana ; Laurent Stephane ; Lovic Dragan ; Lurbe Empar ; Mahfoud Felix ; Manolis Athanasios ; Miglinas Marius ; Narkiewicz Krzystof ; Niiranen Teemu ; Palatini Paolo ; Parati Gianfranco ; Pathak Atul ; Persu Alexandre ; Polonia Jorge ; Redon Josep ; Sarafidis Pantelis ; Schmieder Roland ; Spronck Bart ; Stabouli Stella ; Stergiou George ; Taddei Stefano ; Thomopoulos Costas ; Tomaszewski Maciej ; Van de Borne Philippe ; Wanner Christoph ; Weber Thomas ; Williams Bryan ; Zhang Zhen-Yu ; Kjeldsen Sverre E**, *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA).*., J Hypertens, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37345492
16. **Reeve Emily ; Dnijidic Danijela ; Langford Aili V. ; Hilmer Sarah N.**, *Deprescribing antihypertensive drugs in frail older adults*, Australian Prescriber, 2024, https://australianprescriber.tg.org.au/articles/deprescribing-antihypertensive-drugs-in-frail-older-adults.html|https://australianprescriber.tg.org.au/assets/AP/pdf/p85-Reeve-et-al.pdf
17. **BMJ Best Practice**, *Gestational hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/663/management-approach (consulté le 2024-12-15)
18. **Tita Alan T. ; Szychowski Jeff M. ; Boggess Kim ; Dugoff Lorraine ; Sibai Baha ; Lawrence Kirsten ; Hughes Brenna L. ; Bell Joseph ; Aagaard Kjersti ; Edwards Rodney K. ; Gibson Kelly ; Haas David M. ; Plante Lauren ; Metz Torri ; Casey Brian ; Esplin Sean ; Longo Sherri ; Hoffman Matthew ; Saade George R. ; Hoppe Kara K. ; Foroutan Janelle ; Tuuli Methodius ; Owens Michelle Y. ; Simhan Hyagriv N. ; Frey Heather ; Rosen Todd ; Palatnik Anna ; Baker Susan ; August Phyllis ; Reddy Uma M. ; Kinzler Wendy ; Su Emily ; Krishna Iris ; Nguyen Nicki ; Norton Mary E. ; Skupski Daniel ; El-Sayed Yasser Y. ; Ogunyemi Dotum ; Galis Zorina S. ; Harper Lorie ; Ambalavanan Namasivayam ; Geller Nancy L. ; Oparil Suzanne ; Cutter Gary R. ; Andrews William W.**, *Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201295|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201295?articleTools=true
19. **NHG**, *Cardiovasculair risicomanagement (NHG-Standaard M84)*, NHG-Richtlijnen, 2024, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement
20. **NICE**, *Hypertension in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
21. **Mackenzie Isla S. ; Rogers Amy ; Poulter Neil R. ; Williams Bryan ; Brown Morris J. ; Webb David J. ; Ford Ian ; Rorie David A. ; Guthrie Greg ; Grieve J. W. Kerr ; Pigazzani Filippo ; Rothwell Peter M. ; Young Robin ; McConnachie Alex ; Struthers Allan D. ; Lang Chim C. ; MacDonald Thomas M.**, *Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01786-X.pdf
22. **De Cort P.**, *Vaut-il mieux prendre les antihypertenseurs le matin ou le soir ?*, Minerva, 2023

23. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group**, *Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, JAMA, 2000, https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192604
24. **Réseau de santé mentale des enfants et des adolescents**, *Trajet de soins TDA/H>Prise en charge>Traitement médicamenteux>Choix du traitement>TDA/H sans comorbidités*, https://www.trajet-tdah.be/fr/page/tdah-sans-comorbidites (consulté le 2024-12-16)
25. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (consulté le 2024-02-08)
26. **Rewan Abdelwahab ; Eric G Tangalos ; John Matulis**, *Differentiation of hydrochlorothiazide-induced dermatitis from stasis dermatitis*, Drug Ther Bull, 2023, https://dtb.bmj.com/content/dtb/61/12/189.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/61/12/189
27. **Brett M.**, *Antihypertensive Medications and Eczematous Dermatitis in Older Adults*, NEJM J Watch, 2024
28. **NICE**, *Acute kidney injury : prevention, detection and management*, NICE Clinical Guideline, 2024
29. **Worel**, *La prise en charge du syndrome coronarien aigu (SCA) en situation d'urgence (en attente d'hospitalisation)*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6222?searchTerm=URGENTIE (consulté le 2022-09-21)
30. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/management-recommendations (consulté le 2022-09-21)
31. **BMJ Best Practice**, *Chronic coronary disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/148/management-approach (consulté le 2024-05-28)
32. **Dynamed**, *Management of Stable Angina>Medications>Ivabradine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-stable-angina#IVABRADINE (consulté le 2024-12-07)
33. **Yusuf S ; Sleight P ; Pogue J ; Bosch J ; Davies R ; Dagenais G**, *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.*, N Engl J Med, 2000, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539
34. **Fox K. M. ; E. URopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators**, *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*, Lancet, 2003, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872
35. **BMJ Best Practice**, *Chronic coronary disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/148/management-approach (consulté le 2024-05-28)
36. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with reduced ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/61/management-approach (consulté le 2024-12-19)
37. **Worel**, *La prise en charge de l'oedème pulmonaire aigu cardiogénique en situation d'urgence (en attente d'une hospitalisation)*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6221?searchTerm=longoedeem (consulté le 2022-09-22)
38. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications>Opiates*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MORPHINE (consulté le 2024-12-19)
39. **BMJ Best Practice**, *Acute heart failure>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000107/management-recommendations (consulté le 2024-12-19)
40. **Mullens Wilfried ; Dauw Jeroen ; Martens Pieter ; Verbrugge Frederik H. ; Nijst Petra ; Meekers Evelyne ; Tartaglia Katrien ; Chenot Fabien ; Moubayed Samer ; Dierckx Riet ; Blouard Philippe ; Troisfontaines Pierre ; Derthoo David ; Smolders Walter ; Bruckers Liesbeth ; Droogne Walter ; Ter Maaten Jozine M. ; Damman Kevin ; Lassus Johan ; Mebazaa Alexandre ; Filippatos Gerasimos ; Ruschitzka Frank ; Dupont Matthias**, *Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2203094?articleTools=true
41. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications*,

https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MEDICATIONS (consulté le 2024-05-28)
42. **McDonagh Theresa A ; Metra Marco ; Adamo Marianna ; Gardner Roy S ; Baumbach Andreas ; Böhm Michael ; Burri Haran ; Butler Javed ; Čelutkienė Jelena ; Chioncel Ovidiu ; Cleland John G F ; Coats Andrew J S ; Crespo-Leiro Maria G ; Farmakis Dimitrios ; Gilard Martine ; Heymans Stephane ; Hoes Arno W ; Jaarsma Tiny ; Jankowska Ewa A ; Lainscak Mitja ; Lam Carolyn S P ; Lyon Alexander R ; McMurray John J V ; Mebazaa Alexandre ; Mindham Richard ; Muneretto Claudio ; Francesco Piepoli Massimo ; Price Susanna ; Rosano Giuseppe M C ; Ruschitzka Frank ; Kathrine Skibelund Anne**, *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.*., Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34447992
43. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; et al.**, *Insuffisance cardiaque chronique - Mise à jour (LGA) - Février 2026*, WOREL, 2026
44. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with preserved ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/953/management-approach (consulté le 2024-12-19)
45. **Benstoem C. ; Kalvelage C. ; Breuer T. ; Heussen N. ; Marx G. ; Stoppe C. ; Brandenburg V.**, *Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33147368
46. **Maagaard Mathias ; Nielsen Emil Eik ; Sethi Naqash Javaid ; Liang Ning ; Yang Si-Hong ; Gluud Christian ; Jakobsen Janus Christian**, *Ivabradine added to usual care in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*, BMJ Evid Based Med, 2022, https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/4/224.full.pdf
47. **NICE**, *Chronic heart failure in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2025
48. **Scott D. Solomon ; John J.V. McMurray ; Muthiah Vaduganathan ; Brian Claggett ; Pardeep S. Jhund ; Akshay S. Desai ; Alasdair D. Henderson ; Carolyn S.P. Lam ; Bertram Pitt ; Michele Senni ; Sanjiv J. Shah ; Adriaan A. Voors ; Faiez Zannad ; Imran Zainal Abidin ; Marco Antonio Alcocer-Gamba ; John J. Atherton ; Johann Bauersachs ; Ma Chang-Sheng ; Chern-En Chiang ; Ovidiu Chioncel ; Vijay Chopra ; Josep Comin-Colet ; Gerasimos Filippatos ; Cândida Fonseca ; Grzegorz Gajos ; Sorel Goland ; Eva Goncalvesova ; Seokmin Kang ; Tzvetana Katova ; Mikhail N. Kosiborod ; Gustavs Latkovskis ; Alex Pui-Wai Lee ; Gerard C.M. Linssen ; Guillermo Llamas-Esperón ; Vyacheslav Mareev ; Felipe A. Martinez ; Vojtěch Melenovský ; Béla Merkely ; Savina Nodari ; Mark C. Petrie ; Clara Inés Saldarriaga ; Jose Francisco Kerr Saraiva ; Naoki Sato ; Morten Schou ; Kavita Sharma ; Richard Troughton ; Jacob A. Udell ; Heikki Ukkonen ; Orly Vardeny ; Subodh Verma ; Dirk von Lewinski ; Leonid Voronkov ; Mehmet Birhan Yilmaz ; Shelley Zieroth ; James Lay-Flurrie ; Ilse van Gameren ; Flaviana Amarante ; Peter Kolkhof ; Prabhakar Viswanathan**, *Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407107
49. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Insuffisance cardiaque chronique - Mise à jour (2024)*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/336 (consulté le 2024-12-01)
50. **Solomon Scott D. ; McMurray John J.V. ; Anand Inder S. ; Ge Junbo ; Lam Carolyn S.P. ; Maggioni Aldo P. ; Martinez Felipe ; Packer Milton ; Pfeffer Marc A. ; Pieske Burkert ; Redfield Margaret M. ; Rouleau Jean L. ; van Veldhuisen Dirk J. ; Zannad Faiez ; Zile Michael R. ; Desai Akshay S. ; Claggett Brian ; Jhund Pardeep S. ; Boytsov Sergey A. ; Comin-Colet Josep ; Cleland John ; Düngen Hans-Dirk ; Goncalvesova Eva ; Katova Tzvetana ; Kerr Saraiva Jose F. ; Lelonek Małgorzata ; Merkely Bela ; Senni Michele ; Shah Sanjiv J. ; Zhou Jingmin ; Rizkala Adel R. ; Gong Jianjian ; Shi Victor C. ; Lefkowitz Martin P.**, *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2019, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908655|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908655?articleTools=true
51. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/prevention (consulté le 2024-05-28)
52. **Dhayat Nasser A. ; Bonny Olivier ; Roth Beat ; Christe Andreas ; Ritter Alexander ; Mohebbi Nilufar ; Faller Nicolas ; Pellegrini Lisa ; Bedino Giulia ; Venzin Reto M. ; Grosse Philipp ; Hüsler Carina ; Koneth Irene ;**

Bucher Christian ; Del Giorno Rosaria ; Gabutti Luca ; Mayr Michael ; Odermatt Urs ; Buchkremer Florian ; Ernandez Thomas ; Stoermann-Chopard Catherine ; Teta Daniel ; Vogt Bruno ; Roumet Marie ; Tamò Luca ; Cereghetti Grazia M. ; Trelle Sven ; Fuster Daniel G., *Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209275

53. 312467: ERROR: citation not found : http://ilib.local/v2/citations/312467
54. **Dynamed**, *Overview of Diuretics>Diuretics in Hypertension>Loop Diuretics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-diuretics#LOOP_DIURETICS_HYPERTENSION (consulté le 2024-05-28)
55. **Täger Tobias ; Fröhlich Hanna ; Grundtvig Morten ; Seiz Mirjam ; Schellberg Dieter ; Goode Kevin ; Kazmi Syed ; Hole Torstein ; Katus Hugo A ; Atar Dan ; Cleland John G F ; Agewall Stefan ; Clark Andrew L ; Frankenstein Lutz**, *Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis.*, Int J Cardiol, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827731
56. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (2024)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/336 (consulté le 2024-12-01)
57. **Giannetti Micaela ; Canale Viviana Claudia ; Micheli Laura ; Fiori Maurizio ; Mazzuca Claudia ; Palleschi Antonio**, *An Insight into the Degradation Processes of the Anti-Hypertensive Drug Furosemide.*, Molecules, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36615575
58. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (consulté le 2024-06-03)
59. **BMJ Best Practice**, *Angle-closure glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/372/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
60. **BMJ Best Practice**, *Open-angle glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/373/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
61. **BMJ Best Practice**, *High altitude illness>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/562/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-28)
62. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
63. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic Intracranial Hypertension>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1070/management-approach (consulté le 2024-12-23)
64. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-06-04)
65. **Wiysonge C. S. ; Bradley H. A. ; Volmink J. ; Mayosi B. M. ; Opie L. H.**, *Beta-blockers for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107561
66. **Troels Yndigegn ; Bertil Lindahl ; Katarina Mars ; Joakim Alfredsson ; Jocelyne Benatar ; Lisa Brandin ; David Erlinge ; Ola Hallen ; Claes Held ; Patrik Hjalmarsson ; Pelle Johansson ; Patric Karlström ; Thomas Kellerth ; Toomas Marandi ; Annica Ravn-Fischer ; Johan Sundström ; Ollie Östlund ; Robin Hofmann ; Tomas Jernberg**, *Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401479
67. **Johanne Silvain ; Guillaume Cayla ; Emile Ferrari ; Grégoire Range ; Etienne Puymirat ; Nicolas Delarche ; Paul Guedeney ; Thomas Cuisset ; Fabrice Ivanes ; Thibault Lhermusier ; Thibault Petroni ; Gilles Lemesle ; François Bresoles ; Jean-Noël Labeque ; Thibaut Pommier ; Jean-Guillaume Dillinger ; Florence Leclercq ; Franck Boccara ; Pascal Lim ; Timothée Besseyre des Horts ; Thierry Fourme ; François Jourda ; Alain Furber ; Benoit Lattuca ; Nassim Redjimi ; Christophe Thuaire ; Pierre Deharo ; Niki Procopi ; Raphaelle Dumaine ; Michel Slama ; Laurent Payot ; Mohamad El Kasty ; Karim Aacha ; Abdourahmane Diallo ; Eric Vicaut ; Gilles Montalescot**, *Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404204
68. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (consulté le 2024-11-23)

69. **BMJ Best Practice**, *Graves'disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
70. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
71. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/treatment-algorithm?q=Essential%20tremor&c=suggested (consulté le 2024-06-03)
72. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (consulté le 2024-12-01)
73. **BMJ Best Practice**, *Oesophageal varices>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000253/prevention (consulté le 2025-01-02)
74. **BMJ Best Practice**, *Haemangioma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1041/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
75. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Calcium Channel Blockers (CCBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#CALCIUM_CHANNEL_BLOCKERS__CCBS__DC (consulté le 2024-06-03)
76. **BMJ Best Practice**, *Raynaud's phenomenon>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/193/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
77. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
78. **BMJ Best Practice**, *Sustained ventricular Tachyardias>Management>Treatment Algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/537/treatment-algorithm (consulté le 2024-11-23)
79. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
80. **Rédaction Prescire**, *Diltiazem + anticoagulant d'action directe : hémorragies graves*, La Revue Prescrire, 2023
81. **Ray Wayne A. ; Chung Cecilia P. ; Stein C. Michael ; Smalley Walter ; Zimmerman Eli ; Dupont William D. ; Hung Adriana M. ; Daugherty James R. ; Dickson Alyson ; Murray Katherine T.**, *Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3867|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817546|https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817546
82. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors>Efficacy (ACE Inhibitors)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#EFFICACY__ACE_INHIBITORS (consulté le 2024-06-03)
83. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
84. **BMJ Best Practice**, *ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000103/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
85. **Byrne Robert A ; Rossello Xavier ; Coughlan J J ; Barbato Emanuele ; Berry Colin ; Chieffo Alaide ; Claeys Marc J ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dweck Marc R ; Galbraith Mary ; Gilard Martine ; Hinterbuchner Lynne ; Jankowska Ewa A ; Jüni Peter ; Kimura Takeshi ; Kunadian Vijay ; Leosdottir Margret ; Lorusso Roberto ; Pedretti Roberto F E ; Rigopoulos Angelos G ; Rubini Gimenez Maria ; Thiele Holger ; Vranckx Pascal ; Wassmann Sven ; Wenger Nanette Kass ; Ibanez Borja**, *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes.*, Eur Heart J, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37622654
86. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Managment>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/treatment-algorithm (consulté le 2025-01-02)
87. **Dynamed**, *Migraine Prophylaxis in Adults>Prescription Medications>Antihypertensive Medications>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/migraine-prophylaxis-in-

adults#ANGIOTENSIN_CONVERTING_ENZYME__ACE__INHIBITORS (consulté le 2024-06-03)
88. **BMJ Best Practice**, *Chronic Kidney Disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84?q=Chronic%20kidney%20disease&c=suggested (consulté le 2025-08-22)
89. **Echt D S ; Liebson P R ; Mitchell L B ; Peters R W ; Obias-Manno D ; Barker A H ; Arensberg D ; Baker A ; Friedman L ; Greene H L**, *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.*, N Engl J Med, 1991, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1900101
90. **Teo Koon K.**, *Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction*, JAMA, 1993
91. **BMJ Best Practice**, *Focal atrial tachycardia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/182 (consulté le 2024-06-04)
92. **Dynamed**, *Rate Control in Atrial Fibrillation>Long-term Pharmacologic Rate Control>Cardiac Glycosides (Digoxin, Digitoxin)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rate-control-in-atrial-fibrillation#DIG (consulté le 2024-11-23)
93. **Dynamed**, *Rhythm Control in Atrial Fibrillation>Long-Term Antiarrhythmic Drugs for Rhythm Control (Maintenance Therapy)>Amiodarone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rhythm-control-in-atrial-fibrillation#TOPIC_ZWX_RMG_B3B (consulté le 2024-11-23)
94. **Van Gelder Isabelle C ; Rienstra Michiel ; Bunting Karina V ; Casado-Arroyo Ruben ; Caso Valeria ; Crijns Harry J G M ; De Potter Tom J R ; Dwight Jeremy ; Guasti Luigina ; Hanke Thorsten ; Jaarsma Tiny ; Lettino Maddalena ; Løchen Maja-Lisa ; Lumbers R Thomas ; Maesen Bart ; Mølgaard Inge ; Rosano Giuseppe M C ; Sanders Prashanthan ; Schnabel Renate B ; Suwalski Piotr ; Svennberg Emma ; Tamargo Juan ; Tica Otilia ; Traykov Vassil ; Tzeis Stylianos ; Kotecha Dipak**, *2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).*, Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210723
95. **NICE**, *Atrial fibrillation: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
96. **Kirchhof P. ; Camm A. J. ; Goette A. ; Brandes A. ; Eckardt L. ; Elvan A. ; Fetsch T. ; van Gelder I. C. ; Haase D. ; Haegeli L. M. ; Hamann F. ; Heidbuchel H. ; Hindricks G. ; Kautzner J. ; Kuck K. H. ; Mont L. ; Ng G. A. ; Rekosz J. ; Schoen N. ; Schotten U. ; Suling A. ; Taggeselle J. ; Themistoclakis S. ; Vettorazzi E. ; Vardas P. ; Wegscheider K. ; Willems S. ; Crijns Hjgm ; Breithardt G. ; East-Afnet Trial Investigators**, *Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865375|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019422?articleTools=true
97. **Montane B. ; Zhang S. ; Wolfe J. D. ; Prime S. ; Luo C. ; Cooper D. H. ; Doering M. ; Blomstrom-Lundqvist C. ; Nashef S. A. M. ; Osmancik P. ; Andrade J. G. ; Bertaglia E. ; Parkash R. ; Mark D. B. ; Nielsen J. C. ; Sharples L. D. ; Gage B. F.**, *Catheter and Surgical Ablation for Atrial Fibrillation*, Ann Intern Med, 2025, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-25-00253
98. **BMJ Best Practice**, *Atrial flutter>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000224/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
99. **Dynamed**, *Cardiac Bypass Tracts>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cardiac-bypass-tracts#GUID-7AD1C0E1-22A3-4FFB-9A5F-802D66E76742 (consulté le 2024-06-04)
100. **Dynamed**, *Supraventricular Tachycardia (SVT)>Overview and Recommendations>Management>Chronic Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/supraventricular-tachycardia-svt#CHRONIC_MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-11-23)
101. **Dynamed**, *Premature Atrial Contractions (PACs)>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-atrial-contractions-pacs#GUID-D8B9B7A7-3BC0-4FF7-902F-914F91966A26 (consulté le 2024-06-04)
102. **Dynamed**, *Ventricular Arrhythmias>Management>Emergency management of hemodynamically unstable ventricular tachycardia, incessant ventricular tachycardia, and electrical storm*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/ventricular-arrhythmias#EMERGENCY_MANAGEMENT (consulté le 2024-06-04)
103. **Dynamed**, *Premature Ventricular Contractions (PVCs)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-ventricular-contractions-pvcs#GUID-B72F14DA-

14FC-4E43-89DD-7F1AEFC6B3A3 (consulté le 2024-06-04)
104. **Dynamed**, *Atropine sulfate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/atropine-sulfate (consulté le 2024-06-04)
105. **Dynamed**, *Palliative Care Issues in the Intensive Care Unit in Adults>Management of Specific Symptoms>Death Rattle*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/palliative-care-issues-in-the-intensive-care-unit-in-adults#TOPIC_CVS_NVP_JGB (consulté le 2024-06-04)
106. **BMJ Best Practice**, *Assessment of hypotension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1196/diagnosis-approach (consulté le 2024-06-10)
107. **BMJ Best Practice**, *Cardiac arrest>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/283/management-approach (consulté le 2023-11-25)
108. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-24)
109. **BMJ Best Practice**, *Orthostatic hypotension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/972/management-approach (consulté le 2024-06-10)
110. **Prescrire Redaction**, *Médicaments de l'hypotension artérielle: risques disproportionnés pour l'étiléfrine et l'heptaminol*, La Revue Prescrire, 2015
111. **BMJ Best Practice**, *Peripheral arterial disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/431/management-approach (consulté le 2024-06-10)
112. **Lane R. ; Harwood A. ; Watson L. ; Leng G. C.**, *Exercise for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278423
113. **Broderick C. ; Forster R. ; Abdel-Hadi M. ; Salhiyyah K.**, *Pentoxifylline for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33063850
114. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Management>Medications>Nonprescription Venoactive Medications for Venous Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#GUID-6821AFD7-FF0B-4336-B8D0-79DC63E91FDB (consulté le 2024-06-10)
115. **Martinez-Zapata Maria José ; Vernooij Robin Wm ; Simancas-Racines Daniel ; Uriona Tuma Sonia Maria ; Stein Airton T ; Moreno Carriles Rosa Maria M ; Vargas Emilio ; Bonfill Cosp Xavier**, *Phlebotonics for venous insufficiency (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141449
116. **BMJ Best Practice**, *Chronic venous insufficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/507/management-approach (consulté le 2024-06-18)
117. **Dynamed**, *Venous Ulcer>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-ulcer#MEDICATIONS (consulté le 2024-11-29)
118. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-06-10)
119. **Dynamed**, *Hemorrhoids>Management>Medications for Symptomatic Hemorrhoids>Oral Medications and Dietary Supplements*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hemorrhoids#MEDICATIONS (consulté le 2024-11-29)
120. **Prescrire Redaction**, *Hémorroides: Premiers Choix Prescrire (actualisation septembre 2020)*, La Revue Prescrire, 2020
121. **BMJ Best Practice**, *Varicose veins>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/630/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-10)
122. **Rédaction Prescrire**, *Sclerosants pour varices: thromboembolies et troubles du rythme cardiaque*, La Revue Prescrire, 2023
123. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/management-approach (consulté le 2024-06-14)
124. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Resources*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/evidence (consulté le 2024-06-10)
125. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Ezetimibe*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#EZETIMIBE (consulté le 2024-11-29)
126. **Dynamed**, *Fibric Acid Derivatives>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/fibric-acid-derivatives#GUID-E894D47D-A5BE-4CEB-B59B-154D8FF8100C (consulté le 2024-11-29)
127. **Jun Min ; Foote Celine ; Lv Jicheng ; Neal Bruce ; Patel Anushka ; Nicholls Stephen J ; Grobbee Diederick E ; Cass Alan ; Chalmers John ; Perkovic Vlado**, *Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis.*, Lancet, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635
128. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Bile Acid-Binding Resins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#BILE_ACID_BINDING_RESINS (consulté le 2024-11-29)
129. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Niacin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#NIACIN (consulté le 2024-11-29)
130. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/emergingtxs (consulté le 2024-11-29)
131. **Ray K. K. ; Bays H. E. ; Catapano A. L. ; Lalwani N. D. ; Bloedon L. T. ; Sterling L. R. ; Robinson P. L. ; Ballantyne C. M. ; Clear Harmony Trial**, *Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol*, N Engl J Med, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865796
132. **Nissen Steven E. ; Lincoff A. Michael ; Brennan Danielle ; Ray Kausik K. ; Mason Denise ; Kastelein John J.P. ; Thompson Paul D. ; Libby Peter ; Cho Leslie ; Plutzky Jorge ; Bays Harold E. ; Moriarty Patrick M. ; Menon Venu ; Grobbee Diederick E. ; Louie Michael J. ; Chen Chien-Feng ; Li Na ; Bloedon LeAnne ; Robinson Paula ; Horner Maggie ; Sasiela William J. ; McCluskey Jackie ; Davey Deborah ; Fajardo-Campos Pedro ; Petrovic Predrag ; Fedacko Jan ; Zmuda Witold ; Lukyanov Yury ; Nicholls Stephen J.**, *Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024
133. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/prevention (consulté le 2024-06-14)
134. **Reith Christina**, *Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis.*, Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38554713
135. **Mach François ; Baigent Colin ; Catapano Alberico L ; Koskinas Konstantinos C ; Casula Manuela ; Badimon Lina ; Chapman M John ; De Backer Guy G ; Delgado Victoria ; Ference Brian A ; Graham Ian M ; Halliday Alison ; Landmesser Ulf ; Mihaylova Borislava ; Pedersen Terje R ; Riccardi Gabriele ; Richter Dimitrios J ; Sabatine Marc S ; Taskinen Marja-Riitta ; Tokgozoglu Lale ; Wiklund Olov**, *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.*, Eur Heart J, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504418
136. **BMJ Best Practice**, *Hypertriglyceridaemia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/146/management-approach (consulté le 2024-11-29)
137. **Nissen S. E. ; Stroes E. ; Dent-Acosta R. E. ; Rosenson R. S. ; Lehman S. J. ; Sattar N. ; Preiss D. ; Bruckert E. ; Ceska R. ; Lepor N. ; Ballantyne C. M. ; Gouni-Berthold I. ; Elliott M. ; Brennan D. M. ; Wasserman S. M. ; Somaratne R. ; Scott R. ; Stein E. A. ; Gauss- Investigators**, *Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27039291
138. **Joseph Philip ; Roshandel Gholamreza ; Gao Peggy ; Pais Prem ; Lonn Eva ; Xavier Denis ; Avezum Alvaro ; Zhu Jun ; Liu Lisheng ; Sliwa Karen ; Gamra Habib ; Bangdiwala Shrikant I. ; Teo Koon ; Diaz Rafael ; Dans Antonio ; Lopez-Jaramillo Patricio ; Prabhakaran Dorairaj ; Castellano Jose Maria ; Fuster Valentin ; Rodgers Anthony ; Huffman Mark D. ; Bosch Jackie ; Dagenais Gilles R. ; Malekzadeh Reza ; Yusuf Salim**, *Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis*, The Lancet, 2021, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4
139. **Castellano Jose M. ; Pocock Stuart J. ; Bhatt Deepak L. ; Quesada Antonio J. ; Owen Ruth ; Fernandez-Ortiz**

Antonio ; Sanchez Pedro L. ; Marin Ortuño Francisco ; Vazquez Rodriguez Jose M. ; Domingo-Fernández Alexandra ; Lozano Iñigo ; Roncaglioni Maria C. ; Baviera Marta ; Foresta Andreana ; Ojeda-Fernandez Luisa ; Colivicchi Furio ; Di Fusco Stefania A. ; Doehner Wolfram ; Meyer Antje ; Schiele François ; Ecarnot Fiona ; Linhart Aleš ; Lubanda Jean-Claude ; Barczi Gyorgy ; Merkely Bela ; Ponikowski Piotr ; Kasprzak Marta ; Fernandez Alvira Juan M. ; Andres Vicente ; Bueno Hector ; Collier Timothy ; Van de Werf Frans ; Perel Pablo ; Rodriguez-Manero Moises ; Alonso Garcia Angeles ; Proietti Marco ; Schoos Mikkel M. ; Simon Tabassome ; Fernandez Ferro Jose ; Lopez Nicolas ; Beghi Ettore ; Bejot Yannick ; Vivas David ; Cordero Alberto ; Ibañez Borja ; Fuster Valentin, *Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208275|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208275?articleTools=true

140. **The Medical Letter**, *Mavacamten (Camzyos) for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2022
141. **Rédaction Prescrire**, *Mavacamten (Camzyos) et cardiomyopathie hypertrophique*, La Revue Prescrire, 2024

2. Sang et coagulation

2.1. Antithrombotiques

Positionnement

- Les antithrombotiques sont utilisés dans le traitement et la prévention primaire et/ou secondaire de diverses pathologies cardio-vasculaires.
  - Les antiagrégants interfèrent avec l'agrégation plaquettaire.
  - Les anticoagulants agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation. Ils sont utilisés pour prévenir la formation ou l'extension de caillots sanguins (thrombus).
  - Les thrombolytiques sont utilisés pour dissoudre les thrombus récemment formés.
- Pour un positionnement plus spécifique, voir la rubrique "*Positionnement*" des sous-chapitres correspondants.

Effets indésirables

- **Risque d'hémorragie avec tous les médicaments antithrombotiques.**

Précautions particulières

- **La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.**
- **Interruption préopératoire** des antithrombotiques [*voir Folia d'avril 2016*].
  - La décision d'interrompre la prise d'antithrombotiques lors d'une intervention, ainsi que la durée de cette interruption, dépendent de plusieurs facteurs:
    - Le patient et son profil de risque cardio-vasculaire: en cas d'interruption, y a-t-il un risque important de complications thromboemboliques?
    - Le type d'intervention:
      - Interventions à risque hémorragique élevé, telles que p.ex. amygdalectomie, prostatectomie transuréthrale, chirurgie orthopédique majeure, neurochirurgie ou chirurgie au niveau du segment postérieur de l'œil
      - Interventions à faible risque hémorragique, telles que p.ex. chirurgie de la cataracte, intervention vasculaire percutanée, chirurgie du canal carpien
      - Interventions dentaires: la plupart des interventions sont associées à un risque hémorragique très limité et ne nécessitent pas d'ajustement du traitement antithrombotique ou seulement un ajustement minimal, à condition de prendre suffisamment de mesures préventives et péri-opératoires pour prévenir et minimiser l'hémorragie.
  - Les conseils suivants peuvent être donnés pour les différents antithrombotiques (sources: guidelines *ACCP*, *recommandations UZGent* et guideline du *Kennisinstituut Mondzorg*).
    - *Acide acétylsalicylique*
      - Patients à faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
      - Patients à haut risque cardio-vasculaire: la prise d'acide acétylsalicylique ne doit pas être interrompue systématiquement:
        - en cas d'intervention à faible risque hémorragique, ne pas interrompre le traitement;
        - en cas d'intervention à risque hémorragique élevé, arrêter l'acide acétylsalicylique 7 jours avant l'intervention.
      - Il n'existe pas suffisamment de données concernant le relais par héparine.

- Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.

- *Inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ (éventuellement en association avec de l'acide acétylsalicylique)*
  - Chez les patients présentant un haut risque de thrombose (3 à 6 premiers mois après un syndrome coronarien aigu ou la pose d'un stent), seules les interventions vitales sont pratiquées, en poursuivant le traitement antithrombotique, sauf en cas de risque hémorragique élevé.
  - Chez les autres patients, l'administration des inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ peut être temporairement interrompue, mais le traitement antithrombotique sera poursuivi avec de l'acide acétylsalicylique. Une consultation préalable avec le cardiologue est fortement recommandée.
  - Si l'on décide d'interrompre l'administration de l'inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$: arrêter le clopidogrel 5 jours, le prasugrel au moins 7 jours et le ticagrélor 3 à 5 jours avant une intervention programmée; la ticlopidine: 10 jours avant.
  - Il n'existe pas suffisamment de données concernant le relais par héparine.
  - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Héparines (tous types)*
  - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'héparine.
  - Intervention à risque hémorragique élevé: la décision d'interrompre ou non l'héparine dépend de l'indication de l'héparinothérapie et doit être prise en concertation avec le médecin traitant.
  - Reprendre le traitement 12 à 24 heures après l'intervention.
- *Antagonistes de la vitamine K*
  - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'antagoniste de la vitamine K.
  - Intervention à risque hémorragique élevé et à risque thromboembolique élevé: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et le remplacer temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (relais ou *bridging*).
  - Intervention à risque hémorragique élevé et à faible risque thromboembolique: arrêter l'antagoniste de la vitamine K sans le remplacer par une héparine de bas poids moléculaire (un relais par héparine n'a pas de bénéfice clair en termes de prévention thromboembolique, alors qu'il expose à un risque hémorragique majoré).
  - En cas d'interruption du traitement par antagoniste de la vitamine K:
    - interrompre l'acénocoumarol 2 à 4 jours avant l'intervention
    - interrompre la phénprocoumone 7 à 10 jours avant l'intervention
    - interrompre la warfarine 5 jours avant l'intervention
    - reprendre l'antagoniste de la vitamine K 24 heures après l'intervention.
  - En cas de relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire:
    - initier l'HBPM 3 jours avant l'intervention à dose thérapeutique une fois que l'INR <2
    - administrer la dernière dose (moitié de la dose journalière) au plus tard 24 heures avant l'intervention
    - reprendre l'héparine 12-24 heures après l'intervention (ou plus tard en cas de risque hémorragique élevé)
    - poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à obtention d'un INR thérapeutique.
- *Anticoagulants oraux directs (AOD)*
  - Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
    - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise; on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
    - Intervention à faible risque hémorragique: interrompre la prise 24 heures avant l'intervention.
    - Intervention à risque hémorragique élevé: interrompre la prise 48 à 72 heures avant l'intervention (indépendamment de la fonction rénale).

- Inhibiteur de la thrombine (dabigatran):
  - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise; on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
  - Le dabigatran étant en grande partie éliminé par voie rénale, l'interruption du traitement dépend de la fonction rénale et du risque hémorragique lié à l'intervention (entre 24 heures avant l'intervention en cas de fonction rénale normale et de faible risque hémorragique, et jusqu'à 4 jours avant l'intervention en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min/1,73m^2 et de risque hémorragique élevé; voir le RCP).
- Un relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire n'est pas nécessaire car les AOD ont une courte demi-vie.
- Reprendre le traitement 24 heures (faible risque hémorragique) à 48 heures (risque hémorragique élevé) après l'intervention.

2.1.1. Antiagrégants

2.1.1.1. Acide acétylsalicylique

En induisant une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase, l'acide acétylsalicylique bloque la synthèse du thromboxane A2, ce qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire.
Seules les préparations d'acide acétylsalicylique utilisées comme antiagrégants sont reprises ici; les préparations qui sont indiquées dans la fièvre et la douleur sont abordées au point *8.2.2.*

Positionnement

- *Phase (hyper)aiguë* (en attendant l'hospitalisation) d'un:
  - syndrome coronarien aigu: une dose de charge unique de 160-325 mg d'acide acétylsalicylique (de préférence sous forme soluble; si des comprimés gastro-résistants sont utilisés, demander au patient de les croquer) est administrée dès que possible.[1 2]
  - AIT: après disparition des déficits fonctionnels, lorsque le diagnostic d'AIT est établi: une dose de charge unique de 160-325 mg d'acide acétylsalicylique est administrée, à moins qu'une évaluation neurologique immédiate ne soit possible.[3 4]
  - AVC: les guidelines ne préconisent plus l'administration d'acide acétylsalicylique en phase préhospitalière de l'AVC. Ceci dans le cadre de l'approche actuelle du "*time is brain*", avec admission en urgence, imagerie rapide et, si possible, thrombolyse.[5 4]
- Prévention cardio-vasculaire *secondaire* après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral:
  - l'acide acétylsalicylique (80-100 mg par jour, généralement sous la forme gastro-résistante) est le mieux documenté[6 7]
  - après un infarctus du myocarde, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est généralement associé à l'acide acétylsalicylique pendant 12 mois. Après ces délais, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru (*voir 2.1.1.2.*)[8 9]
  - après la pose d'un stent coronarien, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est généralement associé à l'acide acétylsalicylique pendant 3 à 6 mois (*voir 2.1.1.2.*)[8]
  - après un AIT ou un AVC mineur, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est parfois associé à l'acide acétylsalicylique pendant les premières semaines (*voir 2.1.1.2.*) [*voir Folia de juillet 2019*].[3 10]
- En prévention cardio-vasculaire *primaire*, plusieurs grandes RCT ont montré que les bénéfices éventuels liés à la prise d'acide acétylsalicylique ne l'emportaient pas sur les risques (risque hémorragique) même chez les patients diabétiques [*voir Folia d'avril 2019*].[11 12]
- *Prévention thrombo-embolique en cas de fibrillation auriculaire*: chez les patients à faible risque, l'utilité d'une monothérapie par acide acétylsalicylique est fortement mise en doute, et elle n'est plus recommandée dans les guidelines les plus récents.[13] L'association d'acide acétylsalicylique et de

clopidogrel est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé.[14]

- *Douleur et fièvre*: la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée. Son rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol et de l'ibuprofène (*voir 8.1.*).
- Chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie, l'acide acétylsalicylique à faible dose (80-160 mg p.j.) est utilisé à titre préventif sur base de plusieurs études cliniques (*voir rubrique "Grossesse et allaitement"*).[15 16 17] Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Infarctus aigu du myocarde et angor instable.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu confirmé par imagerie.
- Prévention secondaire dans les groupes de patients suivants:
  - patients souffrant d'angor stable;
  - patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde;
  - patients ayant déjà eu un AIT ou un AVC ischémique;
  - patients souffrant d'artériopathie périphérique;
  - patients ayant subi une angioplastie (coronaire ou périphérique) ou une chirurgie de revascularisation.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d') ulcère gastro-duodénal.
- Hypersensibilité aux salicylés ou aux autres AINS (hypersensibilité croisée possible).
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: des problèmes d'hémorragie, tels que des hémorragies après une extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou rarement des hémorragies intracrâniennes, peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois même après une seule dose.
- Dyspepsie, irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; ce risque est plus faible avec les formes solubles et les formes gastro-résistantes. Une protection gastrique par IPP peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les patients à risque, pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (*voir 3.1.*).
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques et présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.
- Très rare: risque possible de syndrome de Reye, potentiellement létal, principalement chez les enfants [*voir Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Faible dose: l'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose (80-160 mg p.j.) est possible. Elle peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie à partir de la fin du premier trimestre; il est recommandé d'arrêter la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement [*voir Folia d'avril 2016*]
  - Haute dose: **il est préférable d'éviter l'utilisation d'acide acétylsalicylique à haute dose:**
    - **Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif.**
    - **Troisième trimestre: risque de prolongement de la grossesse et du travail, et de fermeture prématurée du canal artériel en cas d'utilisation chronique de doses élevées.**

- **En périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**
- Allaitement:
  - Faible dose: l'utilisation d'aspirine à faible dose est possible au cours de l'allaitement.
  - Haute dose: l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place de l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Cependant, étant donné la plus grande vulnérabilité des personnes âgées aux effets secondaires des médicaments proposés ainsi qu'une plus grande prévalence de patients avec des comorbidités et donc polymédiqués, la balance bénéfice-risque doit être évaluée avec prudence et en concertation avec le patient. L'état de santé du patient ainsi que son espérance et sa qualité de vie sont des aspects à tenir en compte.
- Concernant la prise d'acide acétylsalicylique, une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (*voir 3.1.*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS (y compris les AINS COX-2 sélectifs), des ISRS ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.[18 19]
- Association d'acide acétylsalicylique et d'AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène: l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Association d'acide acétylsalicylique (surtout à fortes doses) et de méthotrexate: risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire, *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Risque accru d'hémorragie et de lésions gastro-intestinales lié à l'utilisation d'acide acétylsalicylique concomitamment à une consommation excessive ou chronique d'alcool.

Posologie

- Syndrome coronarien aigu (infarctus aigu du myocarde et angor instable: 160 à 325 mg dès que possible après l'apparition des premiers symptômes et de préférence sous forme soluble, puis passer à la prévention secondaire (80 à 100 mg 1x/jour).
- Phase aiguë d'une AIT, après disparition des déficits fonctionnels: première dose de 160 à 325 mg, suivie

de 80 à 100 mg 1x/jour.
- Prévention: 80 à 100 mg 1x/jour.

2.1.1.2. Inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$

2.1.1.2.1. Thiénopyridines

Le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur $P2Y_{12}$ qui interfèrent avec l'activation plaquettaire. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisées dans le foie en un métabolite actif.

Positionnement

- Le clopidogrel en monothérapie est utilisé dans la prévention cardio-vasculaire secondaire lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou non toléré[20] , mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations. On constate une utilisation croissante des thiénopyridines en monothérapie comme alternative à l'acide acétylsalicylique pour la prévention cardiovasculaire secondaire à long terme. Toutefois, on ne dispose pas de suffisamment d'études à long terme de bonne qualité pour évaluer leur profil bénéfice/risque par rapport à l'acide acétylsalicylique, et pour déterminer quels groupes de patients pourraient en retirer un bénéfice [*voir Folia de février 2026*].
- En cas de syndrome coronarien aigu, le clopidogrel ou le prasugrel (ou le ticagrelor, *voir 2.1.1.2.2.*) sont administrés dès la phase aiguë[21] , puis poursuivis en association avec l'acide acétylsalicylique (double traitement antiplaquettaire ou DAPT), généralement pendant 12 mois [*voir Folia d'octobre 2025*].[8] Le DAPT est également administré pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints d'une maladie coronarienne chronique stable après la mise en place d'un stent.[8 22] Après ces délais, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru.[9] Il n'est pas prouvé que le rapport bénéfice/risque du prasugrel soit meilleur que celui du clopidogrel (le prasugrel est plus efficace que le clopidogrel, mais il est associé à un plus grand risque hémorragique) [*voir Folia de janvier 2016*].[23]
- L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique est utilisée peu après un AIT ou un AVC mineur [*voir Folia de juillet 2019*].[3 24 25]
- Dans la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation auriculaire, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé.[14]
- La ticlopidine n'a qu'une place très limitée en prévention cardiovasculaire, notamment en raison de ses effets indésirables hématologiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Clopidogrel:
  - en monothérapie (*voir rubrique "Positionnement"*):
    - après un infarctus du myocarde;
    - après un accident vasculaire cérébral ischémique;
    - chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique.
  - en association à l'acide acétylsalicylique:
    - syndrome coronarien aigu;
    - après ACTP élective avec pose de stent;
    - les 3 premières semaines après un AIT ou un AVC mineur;
    - fibrillation auriculaire: prévention des évènements thromboemboliques artériels chez les patients à faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral (*voir rubrique "Positionnement"*).
- Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.
- Ticlopidine: prévention des évènements thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie

coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse (*voir rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prasugrel: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticlopidine: aussi antécédents de leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique.
- Clopidogrel, prasugrel: également insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le clopidogrel est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hémorragies (risque plus élevé avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel).
- Toxicité hématologique, surtout avec la ticlopidine, moins avec le clopidogrel et le prasugrel: dépression médullaire (surtout neutropénie), purpura thrombotique thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: les données d'utilisation de ces préparations pendant l'allaitement sont limitées mais rassurantes.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des thiénopyridines dans la prévention cardiovasculaire est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Cependant, étant donné la plus grande vulnérabilité des personnes âgées aux effets secondaires des médicaments proposés ainsi qu'une plus grande prévalence de patients avec des comorbidités et donc polymédiqués, la balance bénéfice-risque doit être évaluée avec prudence et en concertation avec le patient. L'état de santé du patient ainsi que son espérance et sa qualité de vie sont des aspects à tenir en compte.
- Le clopidogrel en monothérapie n'a qu'une place limitée dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Il est surtout utilisé lorsque l'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) est contre-indiqué ou n'est pas toléré, mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations.
- Le double traitement antiplaquettaire (acide acétylsalicylique + clopidogrel) est bénéfique en post-infarctus du myocarde et en cas de mise en place d'une endoprothèse (pour angor stable ou syndrome coronarien aigu) pour une période limitée. Une évaluation du bénéfice-risque est nécessaire ainsi qu'une décision concertée avec le patient car le risque hémorragique augmente chez les personnes âgées, d'autant plus que la fonction rénale tend à diminuer avec l'âge et que la prévalence de comorbidités est plus élevée. En cas de double traitement antiplaquettaire, une protection gastrique avec IPP doit être envisagée. Si le risque hémorragique est excessif, la monothérapie antiplaquettaire peut être considérée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thiénopyridines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le clopidogrel (prodrogue) est un substrat du CYP2C19, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). La transformation du

clopidogrel en son métabolite actif peut être freinée par les inhibiteurs de la pompe à protons (surtout l'oméprazole, l'ésoméprazole et dans une moindre mesure le lansoprazole), avec diminution de l'effet antiagrégant et risque accru d'événements cardiovasculaires. Lorsqu'il est essentiel d'administrer le clopidogrel en même temps qu'un IPP, il est plus prudent d'éviter l'(és)oméprazole.
- La ticlopidine est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui est transformée en métabolite actif en partie par le CYP2C19. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 (par polymorphisme du CYP2C19), la formation du métabolite actif est moindre et l'effet sur la fonction plaquettaire peut être réduit.
- Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

2.1.1.2.2. Inhibiteurs réversibles du récepteur $P2Y_{12}$

Le cangrélor et le ticagrélor sont des antiagrégants chimiquement apparentés à l'adénosine. Ce sont des inhibiteurs directs (pas des prodrogues) et réversibles du récepteur $P2Y_{12}$.

Positionnement

- Le ticagrélor a principalement été étudié dans le syndrome coronarien aigu avec stent.[26] Il reste difficile de définir la place du ticagrélor par rapport aux autres antiagrégants utilisés dans la prise en charge de la maladie coronarienne. Aucune donnée ne prouve que le rapport bénéfice/risque du ticagrélor est plus favorable que celui du clopidogrel (le ticagrélor est plus efficace que le clopidogrel mais expose à un risque plus élevé d'hémorragies) [*voir Folia de janvier 2018* et *Folia de janvier 2026*].[23]
- Le cangrélor est administré par voie intraveineuse et constitue donc une alternative aux inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ administrés par voie orale, lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, mais outre cette utilisation, il ne présente pas de bénéfice clair par rapport au clopidogrel: le cangrélor n'est pas plus efficace et il est beaucoup plus coûteux [*voir Folia de mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Cangrélor: réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques lors d'une intervention coronaire percutanée, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs $P2Y_{12}$ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.
- Ticagrélor: prévention des évènements thromboemboliques artériels, toujours en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients
  - présentant un syndrome coronarien aigu;
  - présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et à risque thrombo-embolique élevé.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Cangrélor: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticagrélor: aussi antécédent d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie (risque plus élevé qu'avec le clopidogrel).
- Dyspnée.
- Troubles de la conduction cardiaque (avec des pauses ventriculaires, surtout lors de l'instauration du

traitement).
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.
- Ticagrélor: aussi céphalées, hyperuricémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le cangrélor ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel parce que le cangrélor diminue l'effet anti-plaquettaire du clopidogrel.
- Le ticagrélor est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Prudence chez les patients avec un risque de bradycardie, ainsi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

2.1.1.3. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle (PGI2), ce type de prostaglandine étant formé dans la paroi vasculaire. Contrairement à d'autres prostaglandines, l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (effet dose-dépendant) et un puissant vasodilatateur.

Indications (synthèse du RCP)

- Dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque hémorragique trop élevé, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée.
- Hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.
- Développement d'un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose (un traitement au long cours chez ces patients est contre-indiqué).

Effets indésirables

- Hémorragie, thrombopénie.
- Bouffées de chaleur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleur au niveau de la mâchoire.
- Hypotension, brady- et tachycardie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'époprosténol pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'époprosténol à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.1.1.4. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Le tirofiban est un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement précoce des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, afin de prévenir le développement d'un infarctus, toujours en association avec de l'acide acétylsalicylique et une héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie (antécédents d'hémorragie cérébrale, de pathologies intracrâniennes, d'AVC récent, de troubles de la coagulation).
- Tirofiban: insuffisance hépatique grave (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.1.2. Anticoagulants

Positionnement

- Les avantages d'un traitement anticoagulant (prévenir la formation d'un thrombus) seront toujours évalués par rapport au risque hémorragique.
- *Prévention et traitement de la thromboembolie artérielle:*
  - Traitement en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu en milieu hospitalier (héparines, fondaparinux, bivalirudine).[21]
  - Prévention chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et en cas de valvulopathie cardiaque: chez les porteurs de valves mécaniques[27] et en cas de sténose mitrale modérée à sévère justifiant un traitement anticoagulant[28] , les anticoagulants oraux directs (AOD) sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. Les antagonistes de la vitamine K constituent

également la meilleure option pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire, l'efficacité des AOD n'étant pas documentée dans cette situation.[27] S'il existe une indication pour un traitement anticoagulant (par exemple, fibrillation auriculaire (FA)) chez les patients souffrant d'une valvulopathie autre qu'une sténose mitrale[29] , ou au-delà des 3 mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire[27] , les AOD sont considérés, dans les guidelines les plus récents, comme une bonne alternative aux antagonistes de la vitamine K.

- Prévention chez les patients atteints de fibrillation auriculaire: dans la FA, l'approche antithrombotique est au moins aussi importante que l'approche antiarythmique (*voir 1.8.*). Chez certains patients présentant un faible risque thrombotique, le traitement antithrombotique peut toutefois être omis parce que ses bénéfices ne l'emportent pas sur le risque hémorragique. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA, la plupart des organisations utilisent le score CHA_2DS_2-VASc. L'ESC recommande depuis peu d'utiliser le score de risque CHA2DS2-VA, qui utilise les mêmes critères que le score de risque CHA_2DS_2-VASc, à l'exception du critère du sexe.[30] [31] Pour évaluer le risque hémorragique, le score HAS-BLED est souvent utilisé. Des antagonistes de la vitamine K et des AOD peuvent être utilisés, leur profil d'efficacité est similaire. La plupart des guidelines privilégient les AOD en raison de leur facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible [*voir Folia de janvier 2020*].[32] [33]

- Pour la *prévention de la thrombose veineuse profonde*, on utilise des héparines de bas poids moléculaire, des antagonistes de la vitamine K ou des AOD. L'intérêt des anticoagulants est bien établi en prévention dans les situations à risque élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, chirurgie abdominale ou pelvienne). La prévention dans les situations associées à un moindre risque (p.ex. patients alités) repose sur une évaluation du rapport bénéfice/risque.[34]
- Pour le *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*, des héparines de bas poids moléculaire ou des AOD sont administrés initialement. Seuls les AOD apixaban et rivaroxaban ont été étudiés en traitement initial dans cette indication; le dabigatran et l'edoxaban ont seulement été étudiés après un traitement initial par HBPM. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD: leur efficacité est comparable.[35] [36] La plupart des guidelines privilégient les AOD en raison de leur facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible. Dans certains cas (contre-indications aux antagonistes de la vitamine K et aux AOD, grossesse, patients atteints de cancer), le traitement peut également être poursuivi avec des HBPM.[37]
- L'avantage des AOD est leur plus grande facilité d'utilisation (pas de contrôles d'INR, posologie fixe), mais l'inconvénient est l'absence de test de routine pour le monitoring, l'absence d'antidote pour certains AOD et leur coût plus élevé [*voir Folia de janvier 2017 et Folia de janvier 2020*].
- L'utilisation des héparines non fractionnées (classiques) est limitée à l'anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque très élevé de saignement, insuffisance rénale sévère). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées dans les autres indications pour lesquelles elles ont une meilleure balance bénéfice-risque.
- La place du danaparoïde, du fondaparinux et de la bivaluridine est limitée aux situations aiguës ou aux patients pour lesquels le traitement habituel n'est pas approprié (*voir la rubrique "Indications" dans les sous-chapitres correspondants*).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des anticoagulants est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Des précautions particulières s'imposent en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie, ce qui est plus fréquent chez les personnes âgées (p.ex. adaptation de la dose et contrôle de la fonction rénale).
- Le score HAS-BLED peut être utilisé pour évaluer le risque hémorragique potentiel sous anticoagulant. Un score de 3-4 ne représente pas une contre-indication à l'usage de ceux-ci, mais demande une attention particulière.

2.1.2.1. Anticoagulants oraux

2.1.2.1.1. Antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (anticoagulants coumariniques) inhibent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation.

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*
- Chez les porteurs de valves mécaniques[27] et en cas de sténose mitrale modérée à sévère justifiant un traitement anticoagulant[28] , les AOD sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. Les antagonistes de la vitamine K constituent également la meilleure option pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire, l'efficacité des AOD n'étant pas documentée dans cette situation.[27] Les antagonistes de la vitamine K sont également la seule option pour traiter les accidents thrombotiques ou en prévenir les récidives chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides [*voir Folia de janvier 2020*].[38]
- Les antagonistes de la vitamine K restent aussi un traitement bien documenté chez de nombreux patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [*voir Folia de janvier 2017 et Folia de janvier 2020*]. L'allongement du temps de prothrombine permet d'évaluer l'effet des antagonistes de la vitamine K, et est exprimé en *International Normalized Ratio* (INR).
- Les antagonistes de la vitamine K disponibles en Belgique sont l'acénocoumarol (demi-vie de 8 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 48 heures après la dernière prise), la warfarine (demi-vie de 20 à 60 heures, correspondant à une période d'anticoagulation de 2 à 5 jours après la dernière prise) et la phenprocoumone (demi-vie de 140 à 160 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 1 à 2 semaines après la dernière prise).
- Les antagonistes de la vitamine K à longue demi-vie offrent une anticoagulation plus stable.
- La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux étudié.
- Les antagonistes de la vitamine K sont souvent déjà instaurés au cours de l'héparinothérapie et l'héparine est poursuivie quelques jours jusqu'à ce que la valeur cible de l'INR soit atteinte.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention des maladies thromboemboliques, comme dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, à la suite d'un traitement initial par l'héparine.
- Prothèses valvulaires cardiaques.
- Fibrillation auriculaire: en prévention primaire et secondaire (après un AIT ou un AVC).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Rétinopathie diabétique.
- **Grossesse (en particulier premier trimestre et fin de grossesse).**
- Acénocoumarol et warfarine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rarement: nécrose cutanée, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer traitées par un antagoniste de la vitamine K doivent utiliser une contraception adéquate. Tout désir de grossesse doit être discuté suffisamment tôt avec les médecins traitants pour qu'un plan de grossesse puisse être établi, dans lequel seront définis les modalités et le timing d'un éventuel relais par HBPM et un suivi rigoureux.
- Grossesse: **les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués au cours du premier trimestre (effet tératogène et risque d'avortement spontané) et en fin de grossesse (risque accru d'hémorragies chez la mère et le nouveau-né).** Dans la plupart des indications, un relais par une héparine de bas poids moléculaire est préférable, mais en thromboprophylaxie chez les femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques, les HBPM n'ont pas été suffisamment étudiées. Dans de rares indications (femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques), les antagonistes de la vitamine K peuvent être poursuivis pendant toute la grossesse; certaines sources privilégient l'acénocoumarol dans ce cas-là.
- Allaitement: ces préparations peuvent être utilisées pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des antagonistes de la vitamine K est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). *Voir aussi 2.1.2.*.
- Pour la prévention des événements thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire, les anticoagulants oraux directs sont souvent préférés, même chez les patients âgés (*voir 2.1.2.* > rubrique "Positionnement"). Cependant, chez les patients déjà sous anticoagulants qui sont bien contrôlés sous AVK, un switch systématique vers un AOD reste déconseillé en raison d'un risque accru de saignement.[39]
- Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite. Chez les patients âgés, qui sont plus sensibles aux antagonistes de la vitamine K, il est souvent plus difficile d'obtenir un INR stable. Il est ainsi important de prendre plus de précautions avec les interactions médicamenteuses (voir Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K) et d'initier le traitement avec des doses plus faibles.
- Il est prudent de contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- Chez les patients à risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale sous traitement par un anticoagulant oral, des IPP sont parfois proposés. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP des IPP.
- Chez les patients âgés sous antagonistes de la vitamine K, la prise en charge des hémorragies est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Précautions particulières"*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes de la vitamine K à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Certains médicaments peuvent influencer l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K par des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (dans ce dernier cas, principalement par action sur leur métabolisme). Une interaction est également suspectée avec certains produits à base de plantes et certains aliments, mais cette interaction est beaucoup moins claire.
- Les interactions pharmacodynamiques concernent les trois antagonistes de la vitamine K disponibles. Les interactions pharmacocinétiques concernent certainement la warfarine, qui est la mieux documentée, mais probablement aussi l'acénocoumarol et la phenprocoumone.
- Les principales interactions sont reprises dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- Toute association de médicament doit se faire avec prudence. Il est nécessaire dans ce cas de mesurer

plus fréquemment l'INR, surtout en cas d'association d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. au point 2.1.2.1.1.*

- Les antagonistes de la vitamine K sont des substrats du CYP2C9; la warfarine est en outre un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les informations proviennent essentiellement d'observations avec la warfarine, mais on suppose que l'avertissement concerne également les autres antagonistes de la vitamine K. Lorsque toute une classe de médicaments est concernée, nous mentionnons la classe, sans énumérer chaque médicament appartenant à cette classe.

AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET A été décrite avec les *classes* et les médicaments suivants: • *Antirétroviraux contre le VIH* (voir *www.hiv-druginteractions.org*) et l'association nirmatrelvir + ritonavir • *Médicaments de l'hépatite C chronique* (voir *www.hep-druginteractions.org*) • Phénytoïne
AUGMENTATION DE L'EFFET A été décrite avec les *classes* et les médicaments suivants: • Acide acétylsalicylique • Acides gras oméga-3 (surtout à fortes doses) • *AINS* • Amiodarone • *Androgènes et stéroïdes anabolisants* • *Antibiotiques* • *Autres antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques)* • Capécitabine • *Céphalosporines (surtout la céfazoline)* • Cimétidine • *Corticostéroïdes (en cas d'utilisation systémique de fortes doses*) • Co-trimoxazole • Déférasirox • Disulfirame • *Fibrates* • Fluconazole • Fluorouracil • *ISRS et IRSN* • Itraconazole • Léflunomide • Lévothyroxine • Métronidazole (probablement aussi avec l'ornidazole) • Miconazole (toutes les formes d'administration) • Noscapine • Orlistat • Piroxicam • Propafénone • *Statines (surtout la rosuvastatine)* • Sulfaméthoxazole • Tamoxifène • Tégafur • Tibolone • Voriconazole

• Vortioxétine
DIMINUTION DE L'EFFET A été décrite avec les substances suivantes: • Aprépitant • Azathioprine • Bosentan • Carbamazépine • Colestyramine • Enzalutamide • Flucloxacilline • Fosaprépitant • Fumée de cigarettes • Létermovir • Mercaptopurine • Millepertuis • Phénobarbital • Primidone • Propylthiouracile • Rifampicine (également possible avec la rifabutine, la rifamycine et la rifaximine) • Tériflunomide • Thiamazol • Vitamine K

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1*.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé. La posologie doit être adaptée en fonction de l'INR.
- Lors de toute modification de traitement (en particulier lors de l'ajout ou de l'arrêt d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.*) chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il convient de contrôler rapidement l'INR.
- En l'absence de troubles hépatiques, une consommation limitée ou modérée d'alcool ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K. En cas de consommation chronique, excessive d'alcool, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées que prévu de l'antagoniste de la vitamine K (métabolisation hépatique accélérée). En cas de consommation occasionnelle, excessive d'alcool (*binge drinking*), des variations importantes de l'INR ont été décrites, en particulier chez les patients insuffisants hépatiques.
- Certains patients sont, pour des raisons génétiques, particulièrement sensibles à la warfarine.
- **Surdosage:**
  - si l'INR < 5,0 sans hémorragie significative: diminuer la dose hebdomadaire de 10 à 20% (contrôler l'INR après 1 semaine);
  - si l'INR est compris entre 5,0 et 9,0 sans hémorragie significative:
    - en cas de faible risque d'hémorragie: sauter 1 à 2 doses; reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3,0 (contrôle de l'INR tous les 2 jours);
    - en cas de risque hémorragique élevé (p.ex. âge avancé, antécédents d'hémorragie): arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3.0 (contrôle

de l'INR tous les 2 jours).

- Si l'INR > 9,0 sans hémorragie significative: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 2-4 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); administrer encore 2 à 4 mg de vitamine K (par voie orale) si l'INR est toujours supérieur à 5,0 après 24 heures; reprendre la warfarine, en diminuant la dose d'au moins 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3.0.
- En cas d'hémorragie grave, indépendamment de l'augmentation de l'INR: hospitalisation d'urgence; en contexte hospitalier, la vitamine K peut être administrée lentement par voie intraveineuse (5 à 10 mg au début, à répéter si l'INR n'a pas suffisamment diminué après 3 heures; max 40 mg/24h), associée, en situation d'urgence, à l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP, un concentré des facteurs de coagulation II, VII, IX et X) ou éventuellement du plasma frais (pas un premier choix).

Posologie

- La posologie nécessaire pour atteindre le degré d'anticoagulation souhaité (INR) est très variable d'un individu à l'autre.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé.
- L'utilisation d'une dose de charge ne se fait plus.
- Chez les patients âgées, en cas de malnutrition et en cas de prise de médicaments susceptibles de provoquer des interactions, des doses initiales plus faibles sont recommandées.

2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des AOD. Le dabigatran inhibe directement la thrombine; le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui est métabolisée au niveau hépatique en son métabolite actif, le dabigatran. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa.

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*
- Le rivaroxaban à faible dose, associé à l'acide acétylsalicylique, a pour indication dans le RCP la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de coronaropathie et/ou d'artériopathie périphérique. Cependant, le rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est pas clair: le bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire est environ aussi important que l'augmentation du risque hémorragique [*voir Folia de mai 2020*].[40]

Indications (synthèse du RCP)

- Apixaban:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou);
    - prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
- Dabigatran:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
    - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
  - Chez l'enfant:
    - traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux (ETEV).
- Edoxaban:
  - Chez l'adulte:

- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.

- Rivaroxaban:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
    - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
    - Faible dose (*voir rubrique "Positionnement"*):
      - prévention des complications athérogènes chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique symptomatique et à haut risque d'événements ischémiques (toujours en association avec l'acide acétylsalicylique)
      - prévention des complications athérogènes après un syndrome coronarien aigu avec des biomarqueurs cardiaques élevés (toujours en association avec un ou plusieurs antiagrégants)
  - Chez l'enfant:
    - traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux (ETEV).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prothèses valvulaires mécaniques; pendant les 3 premiers mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire.
- Sténose mitrale modérée à sévère.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Usage déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombose et atteints du syndrome des antiphospholipides, le risque de récidive de thrombose étant plus élevé qu'avec les antagonistes de la vitamine K [*voir Folia de janvier 2020*].
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP). Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le rivaroxaban est considéré comme « à éviter » en cas de cirrhose modérée à sévère.
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère: chez les adultes, DFGe < 30 ml/min/1,73m^2 ; chez les enfants: DFGe < 50 ml/min/1,73m^2 .

Effets indésirables

- **Les AOD sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Rare: thrombopénie.
- Dabigatran: aussi suspicion d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde; lésions de l'œsophage si avalé avec trop peu d'eau (rare).
- Inhibiteurs du facteur Xa: aussi éruptions cutanées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Pour des raisons de sécurité, leur utilisation pendant la grossesse est déconseillée dans toutes nos sources. Selon ces sources, il est préférable de passer à une HBPM, si possible avant même le début de la grossesse.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des anticoagulants directs est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"* et *voir aussi 2.1.2.*).

- Les anticoagulants oraux directs sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite. L'âge augmente le risque hémorragique ainsi que la présence d'une insuffisance rénale et d'un faible poids corporel (<60 kg) ce qui incite à une prudence accrue dans cette population.
- Il est prudent d'ajuster la dose selon la fonction rénale, l'âge et parfois également le poids corporel ou les traitements concomitants; ceci varie d'un produit à l'autre.
- Un contrôle de la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers est utile chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- Chez les patients à risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale sous traitement par un anticoagulant oral, des IPP sont parfois proposés. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP des IPP.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des AOD à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale en cas d'association des AOD aux corticostéroïdes oraux.
- Le dabigatran est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'apixaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'édoxaban est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Pour l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- En raison de leur courte durée d'action, une interruption même brève (≥1 jour) des AOD peut réduire nettement leur efficacité et augmenter le risque de décès prématuré, d'AVC, d'AIT ou d'embolie. Il est donc important de prévenir les oublis et d'assurer la régularité des renouvellements, par exemple à l'aide de piluliers ou de carnets de prise.[41]
- Contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, indépendamment de l'âge du patient.
- Il est recommandé d'ajuster la dose selon la fonction rénale, l'âge et parfois également le poids corporel ou les traitements concomitants; ceci varie d'un produit à l'autre. Une diminution de la dose en dehors de ces critères est à éviter en raison du risque de sous-traitement [*voir Folia de décembre 2017* et *Folia de juin 2020*].
- Lors du passage d'une héparine de bas poids moléculaire à un AOD, il convient d'arrêter immédiatement l'héparine (pas de période de chevauchement).
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés en milieu hospitalier. Pour le dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*). Pour l'apixaban et le rivaroxaban, l'andexanet alfa, un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.5.*). La supériorité de ces antidotes spécifiques par rapport aux concentrés de facteurs de coagulation n'a pas été démontrée.
- Une surveillance de l'effet du traitement anticoagulant (détermination de l'activité anti-Xa) est possible, mais une surveillance de routine n'est pas nécessaire selon les guides de pratique clinique. Un tel suivi coûte beaucoup plus cher que la détermination de l'INR et n'est remboursé que dans certaines situations en Belgique.

- Dabigatran:
  - La prudence s'impose chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.
  - Pour une bonne absorption du médicament et pour prévenir des lésions œsophagiennes, les gélules doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau.
  - Chez les enfants âgés de 8 à 12 ans, il est possible d'utiliser les gélules ou les granulés. En raison des différences de biodisponibilité, ces deux formes sont administrées à des posologies différentes: il est conseillé de consulter les RCP respectifs pour la posologie correcte, surtout lors du passage d'une formulation à une autre.
- Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments, en particulier aux doses ⩾ 15 mg, pour optimiser sa biodisponibilité.

2.1.2.2. Anticoagulants par voie parentérale

2.1.2.2.1. Héparines

2.1.2.2.1.1. Héparines non fractionnées

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*
- L'utilisation des héparines non fractionnées (classiques) est limitée à l'anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque hémorragique très élevé, insuffisance rénale sévère). Elles ont pour avantages que leur effet est rapidement réversible et qu'elles ne sont pas éliminées par voie rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde; aussi en prévention dans certaines interventions chirurgicales.
- Infarctus aigu du myocarde, angor instable.
- Prévention d'une thrombose au niveau d'une voie centrale et en cas de circulation extracorporelle, par ex. en cas de dialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH): fréquent (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement), pouvant entraîner une thrombose et plus rarement une hémorragie et, très rarement, une nécrose cutanée.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée: ostéoporose et alopécie réversible.

Grossesse et allaitement

- Les héparines sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des héparines non fractionnées est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"* et *voir aussi 2.1.2.*).
- Des précautions particulières s'imposent en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie, ce qui est plus fréquent chez les personnes âgées (p.ex. adaptation de la dose et contrôle de la fonction rénale).
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Suivre le temps de thromboplastine partielle activé (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT ou temps de céphaline activé, TCA) en cas d'utilisation à dose curative.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: 1.000 UI de protamine par voie intraveineuse par 1.000 UI d'héparine (à renouveler si nécessaire, *voir 20.1.1.2.*).

2.1.2.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire ont une longue demi-vie et une biodisponibilité élevée.

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*
- Les héparines de bas poids moléculaire sont utilisées dans certains cas en remplacement des antagonistes de la vitamine K pendant la grossesse (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"* au *point 2.1.2.1.1.*) et en périopératoire lors d'interventions à haut risque hémorragique et à haut risque de thrombose (relais ou "*bridging*", voir *rubrique "Précautions particulières"* dans *2.1.*).[34]
- En l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas prouvé que les diverses molécules au sein de ce groupe diffèrent entre elles en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.
- Prévention primaire de la thrombose veineuse profonde lors d'interventions chirurgicales à risque thrombogène modéré à élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, abdominale ou pelvienne), ou en cas

d'immobilisation prolongée chez des patients alités atteints d'une affection médicale aiguë et à haut risque thromboembolique.
- Angor instable et syndrome coronarien aigu, en association à l'acide acétylsalicylique.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu (confirmé par imagerie), en association à l'acide acétylsalicylique.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active ou récente et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).
- Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH): fréquent, mais risque plus faible qu'avec les héparines non fractionnées, peut entraîner une thrombose et plus rarement une hémorragie; des cas de thrombocytose ont également été signalés.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée (p.ex. grossesse): ostéoporose et alopécie réversible.

Grossesse et allaitement

- Les héparines de bas poids moléculaire sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue 12-24 heures avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie chez la mère (hémorragies du post-partum, mais aussi risque d'hématome épidural en cas d'anesthésie épidurale).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des héparines de bas poids moléculaire est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"* et *voir aussi 2.1.2.*).
- Des précautions particulières s'imposent en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie, ce qui est plus fréquent chez les personnes âgées (p.ex. adaptation de la dose et contrôle de la fonction rénale).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines de bas poids moléculaire à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association des héparines de bas poids moléculaire aux corticostéroïdes systémiques.
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Les héparines de bas poids moléculaire doivent être utilisés avec prudence en cas d'hypertension sévère non contrôlée, d'endocardite bactérienne aiguë et de rétinopathie diabétique.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: la protamine ne neutralise que partiellement l'effet des héparines de bas poids moléculaire: 1.400 UI de protamine par voie intraveineuse neutralisent environ 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire (à renouveler si nécessaire) (pour la protamine, *voir 20.1.1.2.*).

Posologie

- Administration: les héparines de bas poids moléculaire sont administrées par voie sous-cutanée et ne nécessitent généralement pas de monitoring. Elles peuvent être administrées soit par un professionnel de la santé soit par le patient lui-même, en respectant certaines consignes:
  - Ne pas expulser la bulle d'air présente dans la seringue avant injection;
  - L'injection se fait dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche;
  - L'aiguille est introduite verticalement dans un pli cutanée pincé entre le pouce et l'index, sur toute sa longueur;
  - Ne pas frotter le site d'injection après administration.
- Une adaptation de la dose s'impose en cas d'insuffisance rénale.
- Les concentrations des héparines de bas poids moléculaire dans les diverses spécialités sont exprimées ci-dessous en unités d'activité anti-facteur Xa (UI anti-Xa).
- La posologie mentionnée pour chaque produit est celle du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et celle de la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients à faible risque thromboembolique. En cas de haut risque thromboembolique, les doses seront plus élevées. Lors d'interventions chirurgicales, il n'est pas clairement établi si la première dose doit être administrée avant ou après l'intervention.
- Durée de traitement:
  - en général, les HBPM sont seulement utilisées dans la phase initiale du traitement de la thrombose veineuse profonde.
  - Les AOD dabigatran et édoxaban ne peuvent être instaurés en relais des HBPM qu'après un traitement initial par HBPM pendant au moins 5 jours. L'apixaban et le rivaroxaban peuvent être initiés immédiatement sans administration préalable d'HBPM.
  - Si le traitement de la TVP sera poursuivi avec un antagoniste de la vitamine K, les deux médicaments sont initiés simultanément et l'HBPM est interrompue dès l'obtention d'un INR thérapeutique.

2.1.2.2.1.3. Héparinoïdes

Le danaparoïde est un héparinoïde de bas poids moléculaire.

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement de la thrombose veineuse profonde chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active ou récente et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du danaparoïde pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Malgré l'expérience limitée, son utilisation est toutefois considérée comme sûre dans nos sources.
- Allaitement: l'utilisation de danaparoïde pendant l'allaitement est probablement sûre, bien que les données disponibles soient limitées.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparinoïdes à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

2.1.2.2.2. Bivalirudine

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*
- La bivalirudine inhibe directement la thrombine

Indications (synthèse du RCP)

- Anticoagulation en cas d'intervention coronaire percutanée, toujours en association à l'acide acétylsalicylique et au clopidogrel.
- Angor instable ou infarctus de myocarde, chez les patients devant bénéficier d'une intervention urgente.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.

- Troubles gastro-intestinaux, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la bivalirudine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: l'utilisation de bivalirudine pendant l'allaitement est probablement sûre. Nos sources conseillent d'attendre 3 heures après l'administration de bivalirudine pour allaiter.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la bivalirudine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa.

Positionnement

- Concernant l'approche générale de l'anticoagulation, *voir 2.1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure, et chez les patients à risque élevé après chirurgie abdominale et en cas d'immobilisation prolongée.
- Syndrome coronarien aigu (angor instable et infarctus du myocarde).
- Thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique et étendue des membres inférieurs.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorrragie.
- Endocardite bactérienne.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: anémie, thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du fondaparinux pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Malgré l'expérience limitée, son utilisation est toutefois considérée comme sûre dans la plupart de nos sources, même si certaines sources privilégient l'utilisation d'HBPM dans la mesure du possible.
- Allaitement: l'utilisation de fondaparinux pendant l'allaitement est probablement sûre.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du fondaparinux à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients en insuffisance rénale et les patients de faible poids corporel, en raison d'un risque accru de saignement.
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

2.1.2.2.4. Protéine C

La protéine C est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercoagulabilité due à un déficit congénital en protéine C.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la protéine C pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la protéine C pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la protéine C à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.1.2.2.5. Antithrombine

L'antithrombine est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des accidents thromboemboliques chez les patients avec un déficit congénital ou acquis en antithrombine.

Contre-indications

- Antécédents de thrombocytopénie induite par les héparines.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.

- Rare: thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'antithrombine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Notons toutefois qu'un déficit en antithrombine non traité expose à un risque élevé de complications pendant la grossesse.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'antithrombine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'antithrombine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.1.3. Thrombolytiques

Les thrombolytiques permettent de dissoudre des thrombus récemment formés en transformant le plasminogène en plasmine qui exerce une activité fibrinolytique.

Indications (synthèse du RCP)

- Altéplase: infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique.
- Ténectéplase (10000 unités): infarctus aigu du myocarde.
- Ténectéplase (5000 unités): accident vasculaire cérébral ischémique aigu.
- Urokinase: embolie pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Rétinopathie diabétique.
- Pancréatite aiguë.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Altéplase en cas d'AVC: également contre-indiquée en cas de convulsions, d'hyper ou hypoglycémie, d'antécédents d'AVC sévère, d'AVC récent (3 derniers mois) ou d'AVC chez les diabétiques.
- Urokinase: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thrombolytiques à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.1.4. Autres antithrombotiques

Le caplacizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (*nanobody*) qui se lie au facteur de von Willebrand et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis.
Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides extraits de la muqueuse intestinale de porcs.
Le rADAMTS13 est un traitement enzymatique substitutif régulant l'activité du facteur de von Willebrand.

Indications (synthèse du RCP)

- Caplacizumab: traitement des adultes et adolescents de plus de 12 ans (avec un poids corporel de plus de 40 kg) présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa).
- Défibrotide: traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- rADAMTS13: traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital chez les adultes et enfants ayant un déficit en ADAMTS13.

Contre-indications

- Défibrotide: utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique.

Effets indésirables

- Caplacizumab: saignements, céphalées, urticaire, fatigue, fièvre.
- Défibrotide: hémorragie, hypotension, vomissements.
- rADAMTS13: céphalées, migraine, nausées, diarrhée, vertiges, infection des voies aériennes supérieures.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Défibrotide: selon le RCP, les utilisateurs de défibrotide et leurs partenaires doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Caplacizumab: risque accru d'hémorragie lors de la prise concomitante d'anticoagulants, d'héparine à haute dose ou d'antiplaquettaires.
- Défibrotide: risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

2.2. Antihémorragiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux
- les antifibrinolytiques
- l'étamsylate
- les préparations à usage local.

Les autres produits utilisés dans le cadre d'hémorragies sont les suivants.
- Protamine: antidote des héparines (*voir 2.1.2.2.1. et 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidote des antagonistes de la vitamine K (*voir 2.1.2.1.1. et 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: anticorps monoclonal utilisé comme antidote du dabigatran (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*).
- Andexanet alfa: un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, utilisé comme antidote de l'apixaban et du rivaroxaban (*voir 20.1.1.5.*).
- Desmopressine (*voir 5.6.2.*), un analogue de l'hormone antidiurétique: antihémorragique en cas de dysfonctionnement plaquettaire, dans les formes mineures d'hémophilie A (hémophilie classique) ou dans la

maladie de von Willebrand, souvent en association à un antifibrinolytique. Elle est utilisée en outre comme hémostatique chez des patients cirrhotiques et urémiques ou après chirurgie cardio-pulmonaire.
- Somatostatine (*voir 5.6.4.*): traitement des hémorragies gastro-intestinales secondaires à un ulcère ou à une gastrite érosive.

2.2.1. Facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux

Les facteurs de coagulation biosynthétiques VII, VIII et IX sont appelés respectivement eptacog alfa, octocog alfa et nonacog alfa. Le damoctocog alfa pégol, l'éfanésoctocog alfa, l'efmoroctocog alfa, le lonoctocog alfa, le moroctocog alfa, le simoctocog alfa et le turoctocog alfa sont des analogues biosynthétiques du facteur VIII. L'albutrépénonacog alfa, l'eftrénonacog alfa, le nonacog bêta pegol et le nonacog gamma sont des analogues biosynthétiques du facteur IX.
L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant aux facteurs IX activé et X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. L'émicizumab mime l'activité du facteur VIII.
Le marstacimab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et utilisé chez les patients atteints d'hémophilie A ou B.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie des hémorragies liées à un déficit congénital en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) à un déficit acquis en facteurs de coagulation.
- Facteur de coagulation VII activé (eptacog alfa): aussi traitement des hémorragies du post-partum sévères lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

Contre-indications

- Facteur IX: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Concentré de complexe prothrombinique: angor, antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Facteurs de coagulation activés: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), affections hépatiques sévères, infarctus du myocarde, thrombose aiguë et/ou embolie.

Effets indésirables

- Risque de réactions d'hypersensibilité parfois graves.
- Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.
- Damoctocog alfa, rurioctocog alfa: céphalées.
- Éfanésoctocog alfa: céphalées et arthralgies
- Emicizumab: arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie; microangiopathie thrombotique et thromboembolie.
- Marstacimab: réactions au site d'injection, céphalées et hypertension.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Emicizumab: selon le RCP, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Marstacimab: selon le RCP, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.

2.2.2. Antifibrinolytiques

Positionnement

- L'utilisation d'un antifibrinolytique en prévention d'hémorragies doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu chez chaque patient individuel.
- Le rapport bénéfice/risque de l'acide tranexamique par voie intraveineuse dans les hémorragies aiguës est incertain et dépend de la cause de l'hémorragie.[42] Un bénéfice a surtout été démontré dans l'hémorragie du post-partum[43] et les traumatismes crâniens.[44] Dans l'hémorragie gastro-intestinale, le rapport bénéfice/risque est défavorable.[45]
- Après une chirurgie, des données d'études montrent une réduction significative du nombre d'hémorragies majeures et de complications hémorragiques après l'administration prophylactique d'acide tranexamique par voie intraveineuse, sans augmentation du risque thrombotique.[46 47]
- En cas de ménorragie, l'acide tranexamique par voie orale diminue significativement les saignements par rapport au placebo, sans augmentation apparente des effets indésirables; sa place par rapport aux traitements hormonaux est moins claire.[48]
- Il n'existe pas de données probantes justifiant une administration en continu.

Indications (synthèse du RCP)

- Acide tranexamique: ménorragies (p.ex. à la suite de la mise en place d'un DIU au cuivre), certains types d'interventions chirurgicales (oto-rhino-laryngologique, gynécologique, urologique, thoracique et abdominale, dentaire).
- Aprotinine: prévention des hémorragies lors d'un pontage aorto-coronarien chez des patients à haut risque d'hémorragie.

Contre-indications

- Thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Antécédents de convulsions.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site.
- Acide tranexamique:
  - effets indésirables gastro-intestinaux
  - dermatite allergique, réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie)
  - insuffisance rénale aiguë
  - rare: troubles visuels (y compris altération de la vision des couleurs).
- Aprotinine:
  - choc anaphylactique
  - insuffisance rénale aiguë et aggravation d'une atteinte rénale préexistante, thrombose, ischémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Acide tranexamique: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations), en particulier au cours du premier trimestre. Les données concernant l'exposition au cours du deuxième et troisième trimestre sont rassurantes et selon certaines sources, l'utilisation d'acide tranexamique est considérée comme sûre pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
  - Aprotinine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'aprotinine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

- Allaitement:
  - Acide tranexamique: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique pendant l'allaitement (peu d'informations).
  - Aprotinine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'aprotinine pendant l'allaitement (pas d'informations).

Patients âgés

- L'utilisation d'antifibrinolytiques est réservée à des situations particulières et dans un contexte hospitalier. Son utilisation est associée à un risque majoré d'évènements thromboemboliques, or, ce risque augmente avec l'âge.

Interactions

- Risque accru de thrombose en association avec des médicaments augmentant le risque thrombo-embolique (p.ex. les estrogènes).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients à risque accru de thrombose.
- En cas de saignement au niveau des voies urinaires, il existe un risque de formation d'un thrombus avec occlusion.

2.2.3. Étamsylate

Positionnement

- L'utilisation d'étamsylate, un hémostatique aspécifique, a été largement abandonnée. Il existe peu de preuves issues d'études de qualité concernant son utilisation dans certaines procédures ou dans la ménorragie.[49]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des saignements après extractions dentaires, amygdalectomies et prostatectomies transurétrales.
- Prévention et traitement des ménorragies (dont celles qui font suite à la mise en place d'un DIU).

Contre-indications

- Asthme.
- Thromboembolie veineuse, élévation du nombre de plaquettes.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Rash.
- Hyperthermie.
- Asthénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'étamsylate pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'étamsylate pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

2.2.4. Préparations à usage local

Indications (synthèse du RCP)

- Favoriser l'hémostase et la cicatrisation lors d'interventions chirurgicales.

Effets indésirables

- Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.

2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

2.3.1. Médicaments de l'anémie

L'anémie peut être causée par une diminution de la production ou une augmentation de la destruction des érythrocytes, ou par une perte de sang.
Le fer (*voir 14.1.1.*) est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine et est utilisé dans le traitement de l'anémie ferriprive.
La vitamine B_{12} (*voir 14.2.2.5.*) et l'acide folique (*voir 14.2.2.6.*) sont nécessaires à la production entre autres des globules rouges et sont utilisés en cas de déficit en vitamine B_{12} ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

2.3.1.1. Epoétines

- L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges.
- Les époétines (érythropoïétines biosynthétiques) sont identiques à l'érythropoïétine humaine.
- La darbépoétine et l'époétine bêta sont des analogues de l'érythropoïétine qui doivent être administrés moins fréquemment que l'érythropoïétine.
L'époétine bêta n'est plus commercialisée depuis juin 2026.

Positionnement

- Avant d'initier un traitement par époétines, il est important d'éliminer ou de corriger les autres causes d'anémie.[50 51 52]
- En cas d'anémie symptomatique due à une maladie rénale chronique, les époétines sont utilisées, selon le RCP, pour réduire le besoin de transfusions sanguines et/ou améliorer la qualité de vie. Les doses visant une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dL étant associées à un risque accru de thrombose et d'événements cardiovasculaires, l'anémie n'est généralement pas complètement corrigée (taux cible d'hémoglobine de 10 à 12 g/dL).[50 51]
- En cas d'anémie symptomatique induite par une chimiothérapie, les époétines sont également utilisées, selon le RCP, pour réduire le besoin de transfusions sanguines et/ou améliorer la qualité de vie. L'administration d'époétines n'améliore pas la survie de ces patients; des études ont montré que dans certaines tumeurs malignes, les époétines entraînent une progression tumorale et une augmentation de la mortalité, en particulier lorsque des taux d'hémoglobine plus élevés sont visés. Ici aussi, le taux cible d'hémoglobine se situe entre 10 et 12 g/dL.[50 52]
- Les bénéfices et les risques liés au traitement (voir aussi *la rubrique "Effets indésirables"*) sont toujours évalués individuellement. Rechercher la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes de l'anémie.[50 51 52]

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie due à l'insuffisance rénale chronique.
- Anémie induite par une chimiothérapie.
- Transfusion sanguine autologue, anémie chez des prématurés.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les

biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) après un traitement par des époétines.
- Hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Asthénie, symptômes grippaux.
- Douleurs ostéoarticulaires.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Hypertension.
- Hyperkaliémie.
- Thrombose, veineuse et artérielle (thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, AVC/AIT, thrombose vasculaire au point d'accès de la dialyse), surtout avec des doses visant à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.
- Rash (rarement syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique).
- Suspicion d'une progression de certaines tumeurs malignes et diminution de la survie lors de l'usage dans le cadre d'une anémie consécutive à une chimiothérapie, surtout avec des doses visant une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dL.
- Rarement: aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Certaines sources recommandent toutefois d'être vigilant quant au risque de thrombose.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

2.3.1.2. Roxadustat

En cas d'hypoxie, le facteur induit par l'hypoxie (HIF) stimule la production de globules rouges et d'hémoglobine. La propyl hydroxylase est une enzyme qui intervient dans sa dégradation. Le roxadustat inhibe cette enzyme, ce qui doit avoir pour effet d'augmenter l'HIF.

Positionnement

- Dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique, l'efficacité du roxadustat est similaire à celle des époétines.[53] L'utilisation du roxadustat semble néanmoins exposer à un surcroît de mortalité, d'événements thrombotiques et d'infections, ce qui rend la balance bénéfice-risque du roxadustat plutôt défavorable [*voir Folia de janvier 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique.

Contre-indications

- Troisième trimestre de la **grossesse, allaitement**.
- Allergie à l'arachide ou au soja.

Effets indésirables

- Hypertension.

- Hyperkaliémie.
- Thrombose de l'accès vasculaire pour dialyse, thrombose veineuse profonde.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, convulsions.
- Sepsis.
- Oedème périphérique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le roxadustat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (sur base du RCP).
  - Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement jusqu'à une semaine après l'arrêt.
- Allaitement:
  - Le roxadustat est contre-indiqué pendant l'allaitement (sur base du RCP).

Interactions

- Le roxadustat doit être pris au moins 1h après l'administration de chélateurs du phosphate ou de compléments contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium).
- Le roxadustat est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le roxadustat est un inhibiteur de l'OATP1B1 et peut alors augmenter les concentrations plasmatiques (et les effets indésirables) des statines.

Précautions particulières

- L'utilisation de roxadustat est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Administration et posologie

- Le schéma posologique compliqué (prise à 3 jours non consécutifs par semaine) expose à un risque d'erreur.

2.3.1.3. Luspatercept

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante entraînant une maturation érythroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines anémies dépendantes de la transfusion, dues à un syndrome myélodysplasique.
- Anémie associée à une bêta-thalassémie.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Asthénie, douleurs musculaires, douleurs articulaires.
- Vertiges, céphalées.
- Hypertension.
- Thromboembolie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Infections (des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures).
- Symptômes grippaux.
- Troubles électrolytiques.
- Œdème périphérique.
- Toux, dyspnée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le luspatercept est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse.
  - Le RCP précise que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement par luspatercept.
- Allaitement:
  - Le luspatercept est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Le RCP déconseille l'allaitement pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement par luspatercept.

2.3.2. Médicaments de la thrombopénie

L'avatrombopag, l'eltrombopag et le romiplostim sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, une hormone stimulant la production de plaquettes dans le sang.

Indications (synthèse du RCP)

- Thrombopénie immune résistant aux autres traitements (corticostéroïdes, immunoglobulines).
- Avatrombopag: aussi thrombocytopénie sévère associée à une maladie hépatique chronique, en prévision d'une procédure invasive.
- Eltrombopag: aussi thrombocytopénie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.

Effets indésirables

- Augmentation de la numération plaquettaire, rarement thromboembolie.
- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Avatrombopag: aussi céphalées, fatigue.
- Eltrombopag: aussi élévation des enzymes hépatiques (réversible), nausées, diarrhées, diminution de l'appétit, douleur dorsale, céphalées, toux.
- Romiplostim: aussi infections respiratoires, céphalées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- L'avatrombopag est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Eltrombopag: diminution de l'absorption en cas de prise simultanée de fer, magnésium, calcium ou autres cations polyvalents. L'eltrombopag doit être administré 2 heures avant ou 4 heures après la prise d'antiacides ou de produits laitiers.

Précautions particulières

- Eltrombopag:
  - Une surveillance ophtalmologique régulière est recommandée chez les patients (RCP).
  - L'eltrombopag doit être administré 2 heures avant ou 4 heures après la prise d'antiacides ou de produits laitiers.

2.3.3. Médicaments dans la neutropénie et la mobilisation des cellules souches

Le filgrastim, le lénograstim, le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim sont des facteurs de croissance granulocytaire (*Granulocyte colony-stimulating factors* ou G-CSF). Le plérixafor est un inhibiteur des molécules d'adhésion des cellules souches.

Indications (synthèse du RCP)

- Facteurs G-CSF:
  - Réduction de la durée de la neutropénie ainsi que de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour des pathologies malignes.
  - Filgrastim et lénograstim: aussi réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse, et mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique.
  - Filgrastim: aussi traitement de la neutropénie congénitale ou idiopathique et de la neutropénie persistante chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.
- Plérixafor (toujours en association avec un G-CSF): stimulation de la mobilisation des cellules souches du sang périphérique en cas d'autogreffe de moelle osseuse.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, dysurie, céphalées, thrombopénie, anémie, troubles pulmonaires, hémoptysie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Le RCP précise que, compte-tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, le plérixafor pourrait être à l'origine de malformations congénitales; les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Administration et posologie

- Le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim sont des formes de filgrastim à longue durée d'action qui ne nécessitent qu'une seule injection par cure de chimiothérapie.

2.3.4. Hydroxycarbamide

Positionnement

- L'hydroxycarbamide est aussi utilisé comme antitumoral (*voir 13.1.2.4.*).
- L'hydroxycarbamide a comme indication dans le RCP la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses chez les patients atteints de drépanocytose symptomatique. En raison des incertitudes sur son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme, il doit être réservé aux formes graves de drépanocytose [*voir Folia de juillet 2017*].[54]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose symptomatique (à partir de l'âge de 2 ans).

Contre-indications

- Immunosuppression.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles hématologiques.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Dyspnée, rarement pneumopathie interstitielle.
- Ulcères et autres troubles cutanéo-muqueux.
- Un risque d'affection maligne secondaire ne peut être exclu.
- Oligospermie, azoospermie (en général réversible) (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'hydroxycarbamide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Le RCP précise que l'hydroxycarbamide est potentiellement génotoxique et peut affecter la fertilité masculine. Il est recommandé aux hommes et aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 à 6 mois après, et d'arrêter l'hydroxycarbamide 3 à 6 mois avant une grossesse.
- L'allaitement est une contre-indication.

Précautions particulières

- L'hydroxycarbamide est potentiellement génotoxique et peut affecter la fertilité masculine (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).

Liste des références

1. **Cloetens H. ; Van Cauwenbergh S. ; Calle P. ; Et al.**, *Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2)*, ebpracticenet Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première ligne, 2022, www.worel.be
2. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
3. **BMJ Best Practice**, *Transient ischaemic attack>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000090/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-16)
4. **Dolmans L.S. ; Hegeman L.F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Beroerte*, NHG, 2022, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/beroerte
5. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1078/diagnosis-approach (consulté le 2014-01-15)
6. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-01-15)
7. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attack>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-stroke-or-transient-ischemic-attack#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le

2024-01-15)
8. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Antiplatelets and Anticoagulants*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#GUID-DE764FE6-8B11-46D5-AE55-78F86672DA67 (consulté le 2024-01-15)
9. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes> P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (consulté le 2024-01-16)
10. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000114/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
11. **Dynamed**, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/aspirin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease (consulté le 2024-06-17)
12. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
13. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (consulté le 2024-01-22)
14. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Antiplatelet therapy>Comparative efficacy of antiplateletsor clopidogrel plus antiplatelets vs. anticoagulation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#ANTICOAGULATION_VS__CLOPIDOGREL_PLUS_ASPIRIN (consulté le 2024-06-17)
15. **Thomopoulos Costas ; Hitij Jana Brguljan ; De Backer Tine ; Gkaliagkousi Eugenia ; Kreutz Reinhold ; Lopez-Sublet Marilucy ; Marketou Maria ; Mihailidou Anastasia S ; Olszanecka Agnieszka ; Pechère-Bertschi Antoinette ; Pérez Mariana Paula ; Persu Alexandre ; Piani Federica ; Socrates Thenral ; Stolarz-Skrzypek Katarzyna ; Cífková Renata**, *Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'.*, J Hypertens, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38690949
16. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (consulté le 2024-01-16)
17. **NICE**, *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
18. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
19. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
20. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-coronary-artery-disease (consulté le 2024-01-16)
21. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
22. **Auwerda A. ; Bouma M. ; Bruins Slot M. ; Cohen M.**, *Acuut coronair syndroom (M80)*, NHG, 2025, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-coronair-syndroom
23. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes>P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)>Comparative efficacy among P2Y12 inhibitors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-

syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (consulté le 2024-01-16)
24. **Mele Francesco ; Gendarini Claudia ; Pantoni Leonardo**, *The use of dual antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular events.*, Neurol Sci, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36114982
25. **Johnston S. Claiborne ; Easton J. Donald ; Farrant Mary ; Barsan William ; Conwit Robin A. ; Elm Jordan J. ; Kim Anthony S. ; Lindblad Anne S. ; Palesch Yuko Y.**, *Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA*, New England Journal of Medicine, 2018, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800410
26. **Dynamed**, *Coronary Artery Disease (CAD)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/coronary-artery-disease-cad#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-01-16)
27. **Dynamed**, *Prosthetic heart valves>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/prosthetic-heart-valves#GUID-AB32138A-0F18-4776-8EF1-7A45E2C82ADB (consulté le 2024-06-06)
28. **Dynamed**, *Mitral stenosis>Management>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mitral-stenosis#TOPIC_ZGK_DYM_GYB (consulté le 2024-06-06)
29. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Direct Oral Coagulants (DOACs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#GUID-F9C9C4AB-08A1-4031-B232-F4051BDB0A17 (consulté le 2024-06-06)
30. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/management-recommendations (consulté le 2024-04-08)
31. **Hindricks Gerhard ; Potpara Tatjana ; Dagres Nikolaos ; Arbelo Elena ; Bax Jeroen J ; Blomström-Lundqvist Carina ; Boriani Giuseppe ; Castella Manuel ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dilaveris Polychronis E ; Fauchier Laurent ; Filippatos Gerasimos ; Kalman Jonathan M ; La Meir Mark ; Lane Deirdre A ; Lebeau Jean-Pierre ; Lettino Maddalena ; Lip Gregory Y H ; Pinto Fausto J ; Thomas G Neil ; Valgimigli Marco ; Van Gelder Isabelle C ; Van Putte Bart P ; Watkins Caroline L**, *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860505
32. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-16)
33. **BMJ Best Practice**, *Chronic atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-22)
34. **BMJ Best Practice**, *Venous thromboembolism prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1087/management-approach (consulté le 2024-06-06)
35. **Li M. ; Li J. ; Wang X. ; Hui X. ; Wang Q. ; Xie S. ; Yan P. ; Tian J. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37057837
36. **Wang X. ; Ma Y. ; Hui X. ; Li M. ; Li J. ; Tian J. ; Wang Q. ; Yan P. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37058421
37. **BMJ Best Practice**, *Deep vein thrombosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000112/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-22)
38. **BMJ Bes Practice**, *Antiphospholipid syndrome>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/469/management-approach (consulté le 2024-06-06)
39. **Van der Linden L.**, *Continuer les antivitamines K ou passer aux anticoagulants oraux directs chez les personnes âgées fragiles présentant une fibrillation auriculaire?*, Minerva, 2024
40. **Khan Safi U ; Khan Muhammad Zia ; Asad Zain Ul Abideen ; Valavoor Shahul ; Khan Muhammad Usman ; Khan Muhammad Shahzeb ; Krupica Troy ; Alkhouli Mohamad ; Kaluski Edo**, *Efficacy and safety of low dose*

rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis., J Thromb Thrombolysis, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281069
41. **Rédaction Prescrire**, *Xaban ou dabigatran et ruptures de traitement de courte durée : thromboses parfois mortelles*, La Revue Prescrire, 2024
42. **Massimo Franchini ; Daniele Focosi ; Marco Zaffanello ; Pier Mannuccio Mannucci**, *Efficacy and safety of tranexamic acid in acute haemorrhage*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075720.full.pdf
43. **BMJ Best Practice**, *Postpartum heamorrhage>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000329/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
44. **BMJ Best Practice**, *Mild traumatic brain injury>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000170/management-recommendations (consulté le 2024-06-04)
45. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management>Recommendations>Full recommendations>Actively bleeding ulcer*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (consulté le 2024-06-04)
46. **Devereaux P.J. ; Marcucci Maura ; Painter Thomas W. ; Conen David ; Lomivorotov Vladimir ; Sessler Daniel I. ; Chan Matthew T.V. ; Borges Flavia K. ; Martínez-Zapata María J. ; Wang Chew-Yin ; Xavier Denis ; Ofori Sandra N. ; Wang Michael K. ; Efremov Sergey ; Landoni Giovanni ; Kleinlugtenbelt Ydo V. ; Szczeklik Wojciech ; Schmartz Denis ; Garg Amit X. ; Short Timothy G. ; Wittmann Maria ; Meyhoff Christian S. ; Amir Mohammed ; Torres David ; Patel Ameen ; Duceppe Emmanuelle ; Ruetzler Kurt ; Parlow Joel L. ; Tandon Vikas ; Fleischmann Edith ; Polanczyk Carisi A. ; Lamy Andre ; Astrakov Sergey V. ; Rao Mangala ; Wu William K.K. ; Bhatt Keyur ; de Nadal Miriam ; Likhvantsev Valery V. ; Paniagua Pilar ; Aguado Hector J. ; Whitlock Richard P. ; McGillion Michael H. ; Prystajecky Michael ; Vincent Jessica ; Eikelboom John ; Copland Ingrid ; Balasubramanian Kumar ; Turan Alparslan ; Bangdiwala Shrikant I. ; Stillo David ; Gross Peter L. ; Cafaro Teresa ; Alfonsi Pascal ; Roshanov Pavel S. ; Belley-Côté Emilie P. ; Spence Jessica ; Richards Toby ; VanHelder Tomas ; McIntyre William ; Guyatt Gordon ; Yusuf Salim ; Leslie Kate**, *Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201171?articleTools=true
47. **Den Exter P.**, *Tranexaminezuur bij cardio-thoracale chirurgie*, Ge-Bu, 2024
48. **BMJ Best Practice**, *Abnormal uterine bleeding>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/658/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
49. **Bofill Rodriguez Magdalena ; Dias Sofia ; Jordan Vanessa ; Lethaby Anne ; Lensen Sarah F ; Wise Michelle R ; Wilkinson Jack ; Brown Julie ; Farquhar Cindy**, *Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis.*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35638592
50. **BMJ Best Practice**, *Anaemia of chronic disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/95/management-approach (consulté le 2024-05-30)
51. **Dynamed**, *Anemia of chronic kidney disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-chronic-kidney-disease (consulté le 2024-05-30)
52. **Dynamed**, *Anemia of cancer>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-cancer (consulté le 2024-05-30)
53. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/emergingtxs (consulté le 2025-11-14)
54. **BMJ Best Practice**, *Sickle cell anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/100/management-approach (consulté le 2024-01-22)

3. Système gastro-intestinal

3.1. Pathologie gastrique et duodénale
3.2. Spasmolytiques
3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas
3.4. Antiémétiques
3.5. Laxatifs
3.6. Antidiarrhéiques
3.7. Affections inflammatoires de l'intestin
3.8. Pathologie anale

3.1. Pathologie gastrique et duodénale

Positionnement

- L'association de symptômes digestifs hauts et d'au moins un des signes suivants impose une investigation, en particulier chez les personnes de plus de 55 ans : perte de poids involontaire, hématémèse, méléna, anémie, vomissements persistants, difficulté ou douleur à la déglutition, douleurs rétrosternales persistantes.[1 2]
- En cas de symptômes de reflux peu sévères ou de dyspepsie, les antiacides ont une place documentée.[3]
- Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique sont les traitements les mieux documentés dans l'ulcère gastro-duodénal et l'œsophagite de reflux.[4 5]
- En cas d'utilisation d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP), il faut informer le patient du risque important de rebond d'acidité à l'arrêt du traitement. Pour diminuer les symptômes de rebond, un schéma dégressif ou l'usage d'un antiacide ou d'un IPP à la demande peuvent être d'emblée discutés avec le patient.[5]
- Ulcère gastro-duodénal et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (*voir 9.1.*)[6]
  - Les AINS sont souvent à l'origine d'un ulcère gastrique[7], surtout chez les personnes âgées.[8]
  - Des études indiquent que l'ajout, à un AINS, d'un IPP ou du misoprostol pourrait permettre de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS en diminuant la survenue d'ulcères et de complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie.[8 9 10] L'effet sur la dyspepsie semble limité.[9] Cette protection gastrique est à envisager chez les patients à risque qui initient un traitement par AINS: personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation). Le risque augmente en cas de traitement concomitant avec un corticostéroïde, de l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant, un anticoagulant, un ISRS [*voir Folia d'avril 2024*], de la duloxétine, de la venlafaxine ou de la vortioxétine.[11] En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue en grande partie et une protection gastrique est également à envisager.[12 13]
- Ulcère gastro-duodénal et traitements antithrombotiques
  - En cas de doses élevées d'acide acétylsalicylique, le risque de problèmes gastriques est le même qu'en cas d'utilisation d'AINS. Dans ce cas, les IPP ont également un effet protecteur.[14 15]
  - En cas de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'un risque cardiovasculaire accru (*voir 2.1.1.1.*), une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.[10]
  - Chez les patients à risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale (voir *calculateur de risque*) sous traitement par un anticoagulant oral direct (AOD) ou un antagoniste de la vitamine K, des études

observationnelles ont montré une diminution du risque de saignements digestifs en cas de prise d'IPP.[16 6] Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.

- Ulcère gastro-duodénal et infection à *H. pylori*
  - Chez de nombreux patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodénal, un Helicobacter pylori (*H. pylori*) est mis en évidence.[7] Chez ces patients, son éradication permet de prévenir les récidives, et d'éviter ainsi l'instauration d'un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique.[17 18 19]
  - L'éradication de l'*H. pylori* peut se faire grâce à un traitement associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec des antibactériens. Après l'éradication de l'*H. pylori*, le recours à un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique dans le but de prévenir les récidives n'est pas basé sur des études.
  - Le schéma thérapeutique suivant (quadrithérapie) est recommandé par la *BAPCOC 2022*.
    - Deux fois par jour pendant 10 jours en quadrithérapie:
      - un IPP (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg)
      - + amoxicilline 1 g
      - + métronidazole 500 mg
      - + clarithromycine 500 mg.
  - Alternative proposée par la *BAPCOC 2022*, par exemple en cas d'allergie aux pénicillines: quadrithérapie pendant 10 jours avec un IPP (40 mg en 2 prises par jour) + bismuth (1 680 mg en 4 prises par jour) + tétracycline (1 500 mg en 4 prises par jour) + métronidazole (1 500 mg en 4 prises par jour).
  - Un traitement séquentiel est parfois proposé comme suit: un IPP pendant 10 jours, en association avec de l'amoxicilline pendant 5 jours, puis, pendant les 5 jours suivants, avec de la clarithromycine + du métronidazole deux fois par jour. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité pour l'éradication de l'*H. Pylori* entre une quadrithérapie et un schéma séquentiel.[20]
  - En raison de l'augmentation rapide de la résistance, les quinolones risquent de ne pas être efficaces pour l'éradication de l'*H. pylori*.
  - Le sevrage tabagique augmente les chances de succès de l'éradication.[21]
  - BAPCOC considère qu'il est important de contrôler l'éradication de l'*H. pylori* (par un test respiratoire à l'urée ou par la détection d'antigènes dans les selles) au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement combiné antibactérien + IPP. Si la prise d'IPP est prolongée, elle doit être interrompue au moins 2 semaines avant la vérification.
  - La durée du traitement par IPP après l'éradication de l'*H. pylori* ne dépasse généralement pas 8 semaines dans l'ulcère gastrique, et ne dépasse pas 4 semaines dans l'ulcère duodénal.[4]
  - Chez les patients avec un risque accru d'ulcère qui doivent recevoir un AINS ou de faibles doses d'acide acétylsalicylique, certaines études suggèrent que l'éradication préalable de l'*H. pylori* diminue le risque d'ulcère.[22]
- Symptômes de reflux gastro-œsophagien et œsophagite de reflux.
  - Il n'y a pas de lien causal démontré entre la présence d'*H.pylori* et l'oesophagite de reflux. La question du testing systématique de l'*H. pylori* dans le reflux et l'oesophagite avant d'instaurer un IPP est controversée. Certains guidelines le recommandent, d'autres pas.[1 23]
  - Les mesures non médicamenteuses suivantes, peu étayées, sont recommandées dans des guidelines: perte de poids, sevrage tabagique, éviter de manger avant le coucher, surélever la tête du lit, dormir sur le côté gauche.[24]
  - La prise en charge médicamenteuse du reflux varie en fonction de la gravité des symptômes, et, si une endoscopie a été effectuée, en fonction des lésions observées à l'endoscopie.[24 25]
  - En présence de symptômes de reflux peu sévères, l'administration d'antiacides à la demande en fonction des symptômes peut suffire.[3]
  - En présence de symptômes plus importants, différentes approches peuvent être proposées: la

méthode *step-up* (antiacides; ensuite, si pas d'amélioration, un IPP d'abord à demi-dose, puis à dose complète), la méthode *step-down* (commencer par un IPP à dose complète suivi, en cas d'amélioration, d'une demi dose) ou la méthode *step-in* (à la demande un IPP par intermittence). Il n'existe pas d'études cliniques comparatives entre ces différentes méthodes. Le traitement dure de 4 à 8 semaines. L'IPP est ensuite arrêté ou diminué progressivement pour limiter le risque de rebond d'acidité. En cas de symptômes récidivants, la prise d'IPP à la demande est une option. En cas d'échec, on recherchera la plus faible dose d'entretien efficace possible.[5]
    - En présence de symptômes de reflux sévères ou de lésions à l'endoscopie, un traitement par IPP à dose standard pendant 4 à 8 semaines est instauré.[5 3 25]
    - L'efficacité des gastroprocinétiques dans le reflux n'est pas démontrée.[26]
    - Après guérison de l'œsophagite, la place d'un traitement continu par des IPP à la dose la plus faible possible en fonction des symptômes est une stratégie proposée par différents guidelines.[3 27] Pour les formes non-érosives, une tentative d'arrêt progressif peut être envisagée.
    - Certains guidelines conseillent un traitement continu par IPP en cas d'œsophage de Barrett.[28] L'impact sur la prévention des cancers gastriques n'est pas clairement établi.[29 28 30 31 25]
    - Il est utile d'informer le patient du risque de rebond d'acidité lors de l'arrêt ou la diminution du traitement.
- Dyspepsie fonctionnelle
    - On parle de dyspepsie fonctionnelle en cas de symptômes digestifs hauts sans lésions endoscopiques (ou en l'absence d'examen endoscopique chez des personnes de moins de 50 ans sans symptômes d'alarme): douleur épigastrique, sensation de satiété précoce, plénitude postprandiale, éructations, nausées ou gêne abdominale haute.[32 33 1]
    - Certains médicaments peuvent causer de la dyspepsie, en particulier les suivants : AINS, acide acétylsalicylique, bisphosphonates, dérivés nitrés, théophylline, antibiotiques (surtout macrolides), antagonistes du calcium, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile (inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5), fer, antidépresseurs, β-bloquants.[32]
    - Selon plusieurs guidelines, les symptômes de dyspepsie fonctionnelle peuvent être traités de la façon suivante:
        - Eradication de l'*H.pylori* en cas de test positif, bien que la plus-value de l'éradication en cas de dyspepsie fonctionnelle soit limitée.[3 25 32 33] Des données indiquent un effet protecteur possible sur la survenue d'ulcère ou de cancer gastrique.[33 3]
        - En cas de test négatif ou de non réponse au traitement, suppression de l'acidité gastrique soit par palier (antiacides puis un IPP), soit par un traitement par IPP pendant 4 semaines.[3 25]
        - En cas de récidive, chercher la plus faible dose efficace d'IPP ou traitement à la demande.[3 25]
    - Les preuves d'efficacité des gastroprocinétiques sont très limitées.[3 33]
    - En cas d'échec de traitement, certains guidelines proposent un traitement d'essai par antidépresseur tricyclique (amitriptyline ou nortriptyline, usage *off-label*).[3 33]
- Reflux du nourrisson
    - Le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons.
    - Chez les enfants qui présentent un reflux léger à modéré (régurgitations) sans symptôme d'alarme tel qu'évolution pondérale anormale, un traitement médicamenteux n'est pas indiqué et les parents peuvent être rassurés.[34 35]
    - Certains IPP ont l'indication reflux du nourrisson dans le RCP. Pour les enfants présentant une maladie de reflux associée à des symptômes inquiétants (p.ex. évolution pondérale anormale) ou à des complications (p.ex. œsophagite), certains guidelines proposent un traitement de 2 à 4 semaines. Les données d'efficacité concernant les antiacides et les IPP sont limitées.[36 35]
- Reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse[27] [*voir Folia d'avril 2017*]
    - En présence de symptômes peu sévères, des mesures hygiéno-diététiques constituent le traitement initial.
    - En présence de plaintes plus sévères, les antiacides sont les médicaments les plus sûrs.

- Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes.
- Les gastroprocinétiques n'ont pas de place.

Grossesse et allaitement

- Grossesse. Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes. L'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole sont les mieux documentés [*voir Folia d'avril 2017*].
- Allaitement. Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. L'(és)oméprazole et le pantoprazole sont les mieux documentés. Les antiacides peuvent être utilisés pendant l'allaitement. Une utilisation prolongée d'antiacides contenant de l'aluminium peut entraîner un excès d'apport en aluminium chez le nourrisson.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux, du reflux gastro-duodénal et de la dyspepsie fonctionnelle est globalement la même que chez les patients plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Les AINS sont souvent à l'origine d'un ulcère gastrique, surtout chez les personnes âgées. Leur usage est à éviter autant que possible dans cette tranche d'âge.
- Pour la prévention des ulcères gastriques et duodénaux l'ajout d'un IPP:
  - est recommandé chez les personnes de plus de 65 ans sous traitement AINS.
  - peut être envisagé chez les personnes à risque et les personnes > 80 ans sous faibles doses d'acide acétylsalicylique, pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.
- Dans la dyspepsie fonctionnelle, une origine médicamenteuse n'est pas rare chez les personnes âgées (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Concernant le dépistage et l'éradication de l'*H.pylori* dans la dyspepsie, le rapport bénéfice/risque est encore plus incertain que chez les personnes plus jeunes. On manque d'études chez les personnes âgées, elles sont plus vulnérables aux effets indésirables, et le risque d'interactions médicamenteuses est plus important vu la fréquence de la polymédication.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

3.1.1. Inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique

3.1.1.1. Antihistaminiques H_2

Il n'existe plus d'antihistaminiques H_2 sur le marché belge depuis 2019 [*voir Folia de novembre 2019 et Folia de novembre 2020*]. La cimétidine peut être réalisée en préparation magistrale (non remboursée). La famotidine et la cimétidine sont disponibles dans les pays limitrophes.

Positionnement

- *Voir 3.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodénal.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.
- Prévention des ulcères de stress après certaines interventions chirurgicales et dans certaines maladies graves.
- Prévention d'ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque.
- Dyspepsie, gastrite et symptômes de reflux sans étiologie connue.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt brutal du traitement (dure moins longtemps que pour les IPP).
- Rare: réactions d'hypersensibilité, confusion (surtout chez les personnes âgées), néphrite interstitielle, perturbation des tests hépatiques et hépatite.
- Aussi bradycardie et hypotension en cas d'administration intraveineuse.

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).

Précautions particulières

- En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

3.1.1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Positionnement

- *Voir 3.1.*
- Les études ne rapportent pas de différence d'efficacité ni de sécurité d'emploi entre les IPPs. Le risque d'interactions peut varier (voir rubrique *"Interactions"*).[23 2 25]

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodénal.
- En association à des antibiotiques, éradication de l'*H.pylori* en cas d'ulcère gastro-duodénal.
- Prévention des ulcères chez les patients à risque qui prennent des AINS (*voir 3.1.*).
- Symptômes de reflux et œsophagite de reflux. La dyspepsie sans lien avec le reflux n'est pas une indication.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Contre-indications

- Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Nausées, diarrhée, céphalées, rash, polypes bénins des glandes fundiques.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt du traitement.
- Rare: infections gastro-intestinales (p.ex. par *Clostridium difficile*) et risque accru de diarrhée du voyageur, affections cutanées (parfois sévères), néphrite interstitielle, hyponatrémie (en début de traitement).
- En cas d'usage prolongé, insuffisance rénale [*voir Folia de mai 2022*], ostéoporose avec risque accru de fractures, déficience en vitamine B_{12} et hypomagnésémie [*voir Folia de novembre 2016*].[37]
- En cas d'utilisation prolongée d'IPP, certaines publications évoquent, sans preuve formelle d'un lien de causalité, un risque de décès, d'événements cardiovasculaires[38] , de cancer gastrique, de diabète, de démence[39 40 41 42 43] et de colonisation intestinale par des germes multi-résistants [*voir Folia de mai 2022*].
- Des données observationnelles chez les enfants suggèrent un risque de fracture, d'asthme et d'infections, y compris des infections graves [*voir Folia de mai 2022* et *Folia de septembre 2024*].

Interactions

- L'absorption de certains IPP peut être ralentie en cas de prise avec des aliments. Une prise à jeun est généralement recommandée, bien qu'un effet positif sur les symptômes et la muqueuse ne soit pas clair [*voir Folia de décembre 2023*].
- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, du fer, de la lévothyroxine, de la rilpivirine, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases). Dans ces cas, il peut être envisagé d'arrêter temporairement l'IPP.
- Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate (en particulier s'il est pris à hautes doses). En cas de prise concomitante de méthotrexate à hautes doses, il est préférable d'interrompre temporairement l'IPP.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des substrats du CYP2C19. L'oméprazole et l'ésoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) sont de plus des inhibiteurs du CYP2C19 et des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le lansoprazole et le pantoprazole sont de plus substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'oméprazole et l'ésoméprazole (et dans une moindre mesure le lansoprazole) peuvent freiner la transformation du clopidogrel en son métabolite actif, avec diminution de l'effet antiagrégant et risque accru d'événements cardiovasculaires. Si la prise simultanée de clopidogrel et d'un IPP s'avère essentielle, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Grossesse et allaitement

- Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes. L'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole sont les mieux documentés.
- Pour la plupart des IPP, les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. L'(és)oméprazole et le pantoprazole sont les mieux documentés.

Patients âgés

- *Voir 3.1.*
- Il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- Les patients âgés sont particulièrement vulnérables aux risques engendrés par une utilisation prolongée d'IPP et aux risques liés à la polymédication : par exemple, augmentation de risque de néphrite interstitielle aiguë (IPP + AINS ou β-lactames…), augmentation du risque d'hyponatrémie (IPP + diurétiques, SSRI, SNRI…).
- Le sigle "80+" à côté du pantoprazole indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.
- Les IPP peuvent aggraver une insuffisance hépatique et entraîner une surmortalité en cas d'insuffisance hépatique (voir aussi rubrique *"Contre-indications"*).

3.1.1.3. Misoprostol

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E_1, inhibe la sécrétion d'acide gastrique et protège la muqueuse gastro-intestinale.

Positionnement

- Le misoprostol a pour indication selon le RCP la prévention des ulcères dus aux AINS chez les personnes à risque et le traitement des ulcères gastro-duodénaux.
- Le misoprostol sous forme orale est également disponible comme association avec le diclofénac (*voir 9.1.1.6.*).
- En raison de son effet stimulant sur l'utérus, le misoprostol est aussi utilisé en cas d'hémorragie du post-partum[44] , pour provoquer un avortement[45 46 47] ou induire le travail.[48] Ces indications ne figurent pas dans le RCP du Cytotec®. Pour l'induction du travail, une forme orale de misoprostol est disponible à un dosage moindre (*voir 6.4.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque (*voir 9.1.*).
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Contre-indications

- **Grossesse**.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, vertiges.

Grossesse et allaitement

- **Le misoprostol est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse, en raison du risque d'avortement et de la suspicion d'une tératogénicité (anomalies des membres et des nerfs crâniens).**
- En cas de traitement par le misoprostol en période d'allaitement, de la diarrhée peut survenir chez le nourrisson.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

3.1.2. Antiacides

Positionnement

- *Voir 3.1.*.
- Les antiacides, aux doses habituelles, apportent un soulagement de la douleur en cas de symptômes de reflux gastro-œsophagien ou d'œsophagite de reflux.[49]
- Les antiacides ne sont pas des traitements de l'ulcère gastro-duodénal.[2]
- Ils peuvent aussi être utilisés dans le cadre d'une stratégie *step up*, *step down*, ou en appoint lors de l'arrêt des IPP après un traitement pour des ulcérations de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, mais probablement sans accélérer la vitesse de guérison (*Voir aussi 3.1.*).
- L'intérêt des associations d'antiacides n'est pas prouvé.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'alginate apporte une plus-value par rapport à un antiacide seul.[23]

Indications (synthèse du RCP)

- Dyspepsie, gastrite.
- Pyrosis, symptômes de reflux mineurs ou peu fréquents.
- Magaldrate: ulcère (mais voir rubrique *"Positionnement"*)

Contre-indications

- Association de carbonate de calcium et de carbonate de magnésium: hypercalcémie, néphrolithiase, hypophosphatémie.
- Pour la plupart des antiacides, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Effets indésirables

- Hydrogénocarbonate de sodium: hypokaliémie, alcalose, rétention hydrosodée et œdème, distension gastrique et flatulence par formation de CO_2.
- Carbonate de calcium: constipation, alcalose et hypercalcémie.
- Hydroxyde de magnésium: diarrhée, rétention de magnésium surtout en cas d'insuffisance rénale.
- Algeldrate (hydroxyde d'aluminium): constipation et formation dans l'intestin de phosphate d'aluminium insoluble, avec risque d'ostéomalacie. Malgré sa faible absorption, une accumulation de l'aluminium est toutefois possible en cas d'insuffisance rénale, avec encéphalopathie, ostéodystrophie et anémie.
- Composés à base d'aluminium : hypophosphatémie.

Grossesse et allaitement

- Aucun effet indésirable n'est à prévoir en cas d'utilisation à dose normale pendant une période brève. L'utilisation pendant une période prolongée ou à haute dose est déconseillée, en raison du risque d'augmentation des concentrations sériques du calcium, du magnésium ou de l'aluminium.

Patients âgés

- Voir rubrique *"Patients âgés"* en *3.1.*.
- Les préparations contenant de l'hydrogénocarbonate de sodium sont à éviter chez les personnes âgées qui présentent une hypertension artérielle et doivent suivre un régime pauvre en sel strict.
- Le sigle "80+" à côté de l'association carbonate de calcium + carbonate de magnésium indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases) ou par formation de complexes non absorbables (p.ex. diminution de l'absorption du fer, des hormones thyroïdiennes, des tétracyclines et des quinolones). Un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Hydrogénocarbonate de sodium: modification de l'excrétion urinaire d'autres médicaments et risque accru de lithiase rénale par alcalinisation des urines.
- Composés à base d'aluminium: encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance rénale en cas d'association au citrate (présent dans de nombreux comprimés effervescents) ou à l'acide ascorbique.

Précautions particulières

- La plupart des RCP conseillent de prendre l'antiacide 1h après le repas étant donné l'augmentation progressive de l'acidité gastrique après celui-ci.
- En cas d'utilisation prolongée d'antiacides, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- La teneur en sodium des spécialités à base d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Une étude observationnelle publiée en 2022 montre une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

- Spécialités contenant du calcium, du phosphate ou du magnésium: en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes avec une fonction rénale diminuée, la concentration plasmatique de calcium, de phosphate et de magnésium doit être contrôlée régulièrement.
- Spécialités contenant du calcium: en cas d'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques, le calcium sérique doit être contrôlé régulièrement puisque les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium.

3.1.3. Bismuth + métronidazole + tétracycline

Positionnement

- L'association de bismuth + métronidazole + tétracycline a pour indication dans le RCP l'éradication de l'*H. pylori* en association avec l'oméprazole dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal, p.ex. en cas d'allergie aux pénicillines (positionnement et posologie *voir 3.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Eradication de l'*H. pylori*.
- Prévention des récidives d'ulcère chez les patients avec un ulcère ou des antécédents d'ulcère associé à *H.pylori*.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Voir aussi métronidazole (*voir 11.3.3.*); tétracycline (*voir 11.1.3.*).
- Troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), dysgueusie (goût métallique), céphalées, vertiges, somnolence, candidose, réactions d'hypersensibilité.
- Bismuth (coloration noire des selles, décoloration de la langue, stomatite).

Grossesse et allaitement

- **Cette association est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse en raison de la présence de tétracycline (***voir 11.1.3.***).**
- Allaitement: un usage à très court terme est probablement sûr mais déconseillé pour une période prolongée.

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool. La consommation d'alcool est à éviter, par principe de précaution, pendant le traitement avec du métronidazole et, a minima, le jour suivant l'arrêt du traitement.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

3.2. Spasmolytiques

Les spasmolytiques proposés pour le traitement des troubles de la fonction vésicale sont repris en *7.1.*
Les spasmolytiques agissent directement sur la fibre musculaire lisse, avec peu d'effets anticholinergiques, à l'exception du butylhyoscine (syn. butylscopolamine) qui est un anticholinergique.
L'alvérine n'est plus commercialisée depuis novembre 2025.

Positionnement

- Syndrome de l'intestin irritable

- Dans le syndrome de l'intestin irritable, les guidelines proposent comme première approche des mesures hygiéno-diététiques et en particulier la nécessité d'avoir une alimentation saine.[50]
- Les préparations orales ont comme indication dans le RCP le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable. En raison d'un manque d'études randomisées de bonne qualité concernant leur efficacité et leur sécurité, la place de ces produits n'est pas claire.[50]
- L'huile de menthe poivrée a comme indication dans le RCP le traitement symptomatique des spasmes du syndrome de l'intestin irritable si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes. Les résultats sur des critères cliniques ne sont pas univoques [*voir Folia de janvier 2019* et *Folia de janvier 2021*].[51]
- En cas de manque d'efficacité des mesures hygiéno-diététiques et des antispasmodiques, une étude a montré une légère efficacité de l'amitriptyline à faible dose (usage *off-label*, *voir Folia de juin 2025*).
- La prise en charge de la constipation et/ou de la diarrhée liées au syndrome de l'intestin irritable est symptomatique (*voir 3.5.* et *3.6.*).[52 50]

- L'association menthe poivrée et carvi a comme indication dans le RCP le traitement des troubles gastro-intestinaux légers (ballonnements, spasmes). Quelques études cliniques ont montré des résultats positifs [*voir Folia de janvier 2021*].[50 53]
- Les spasmolytiques ne sont pas utiles dans la colique néphrétique.[54]

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs spastiques, comme dans le syndrome de l'intestin irritable.

Contre-indications

- Alvérine: iléus paralytique et occlusion intestinale.
- Butylhyoscine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Huile de menthe poivrée: maladies hépatiques, affections biliaires, achlorhydrie.
- Papavérine: maladies cardio-vasculaires graves, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Alvérine: réactions allergiques telles qu'un exanthème ou un urticaire, affections hépatiques.
- Alvérine + siméticone: cytolyse hépatique (rare).
- Butylhyoscine: effets indésirables anticholinergiques classiques, surtout chez les jeunes enfants et les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.*).
- Huile de menthe poivrée: céphalées, sensation de brûlure périanale, pyrosis; rarement allergie.
- Papavérine: hépatotoxicité, arythmies cardiaques en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Allaitement:
  - Butylhyoscine: peut être utilisée pendant une courte période en cas de nécessité.
  - Pour les autres préparations, il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (données insuffisantes).

Patients âgés

- La prudence s'impose chez les patients âgés qui présentent pour la première fois des symptômes typiques du syndrome de l'intestin irritable. Une colonoscopie est conseillée pour exclure une affection organique.
- Les antispasmodiques anticholinergiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable en raison d'une efficacité limitée et des effets indésirables anticholinergiques auxquels les patients âgés sont plus sensibles.
- Le sigle "80+" à côté la menthe poivrée indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins*

aux personnes âgées. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Butylhyoscine: diminution de l'effet des gastroprocinétiques.
- Huile de menthe poivrée: la prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est à éviter.

3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas

Les sujets suivants sont discutés dans d'autres chapitres.

- Intoxication par le paracétamol avec risque de nécrose hépatique: l'administration intraveineuse d'acétylcystéine est nécessaire (*voir 20.1.1.7.*).
- Intoxication par l'*Amanite phalloïde*: silibiline (*voir 20.1.2.3.*).
- Prévention de l'hépatite A (*voir 12.1.1.6.*) et de l'hépatite B (*12.1.1.7.*)
- Hépatite B et hépatite C chroniques: divers immunomodulateurs, antirétroviraux, antiviraux spécifiques (*voir 11.4.5. et 11.4.6.*).

3.3.1. Acide ursodéoxycholique

L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire, modifie la composition de la bile, entre autres en diminuant la concentration en cholestérol.

Positionnement

- Lithiase cholestérolique: la place de l'acide ursodéoxycholique est controversée.[56] [57] Il a pour indication dans le RCP le traitement des microlithiases transparentes en cas de vésicule biliaire fonctionnelle quand une intervention chirurgicale est contre-indiquée.[56] Il est utilisé *off-label* en prévention des lithiases chez des patients souffrant d'obésité en cas de perte rapide de poids, par exemple après chirurgie bariatrique.[57]
- Cholangite biliaire primitive: l'acide ursodésoxycholique constitue le traitement[58] le mieux étayé et améliore les paramètres biochimiques et histologiques lorsque le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.[59] L'effet sur la fatigue et le prurit est variable. L'influence sur la survie n'est pas claire.[60] L'élafibranor, un double agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)α/δ est aussi utilisé dans certains cas de cholangite biliaire primitive, *voir 20.2.*.
- Cholangite sclérosante primitive (indication non mentionnée dans le RCP): les données sur base desquelles l'acide ursodésoxycholique est utilisé ne sont pas univoques.[61] [62]
- Cholestase intrahépatique de la grossesse (indication non mentionnée dans le RCP): l'acide ursodésoxycholique diminue les démangeaisons et améliore les tests hépatiques, mais il ne semble pas diminuer la morbidité ou la mortalité fœtale.[63]

Indications (synthèse du RCP)

- Microlithiase biliaire.
- Cholangite biliaire primitive.

Contre-indications

- Calculs biliaires radio-opaques, vésicule biliaire non fonctionnelle, coliques biliaires récurrentes.
- Inflammation aiguë de la vésicule biliaire, de l'intestin grêle, du côlon ou du foie interférant avec le cycle entérohépatique des sels biliaires.
- Affections hépatiques aiguës, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - 1er trimestre: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
  - 2e et 3e trimestre: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Allaitement:** les données d'utilisation sont rassurantes.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des lithiases cholestéroliques est la même que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté, en particulier chez la personne âgée.

3.3.2. Cholagogues, cholérétiques et hépatotropes

Positionnement

- L'efficacité de ces produits n'est pas suffisamment prouvée. L'utilisation de chardon marie (*Silybum marianum*) repose sur "l'usage traditionnel" [*voir Folia d'avril 2011*].[64]

Indications (synthèse du RCP)

- Cholagogue et cholérétique (hors pathologie sévère).

Contre-indications

- Angiocholite, calculose du cholédoque, cancer du foie ou des voies biliaires.

Effets indésirables

- Excédent de sécrétions biliaires, diarrhée, effet laxatif.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté, en particulier chez la personne âgée.

3.3.3. Ferments digestifs

La pancréatine contient différentes enzymes dont des amylases, des lipases et des protéases. Ces enzymes sont inactivées dans l'estomac, et un enrobage entérique est indispensable.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance pancréatique exocrine.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, irritation buccale et péri-anale, réactions allergiques.
- Sténose du cæcum et du côlon ascendant (*fibrosing colonopathy*) chez les enfants atteints de mucoviscidose qui ont été traités pendant une période prolongée par des doses élevées d'enzymes pancréatiques.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Allaitement:** l'utilisation de pancréatine est probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- Un inhibiteur de la pompe à protons peut être administré au préalable pour protéger l'enrobage.

Posologie

- Selon les besoins, et selon l'avis du spécialiste, maximum 10.000 U/kg/jour de lipase (unités définies par la Pharmacopée européenne).

3.4. Antiémétiques

Positionnement

- Le traitement symptomatique des nausées et des vomissements demande au préalable la recherche d'une étiologie possible.
- Les nausées et vomissements sont des effets indésirables fréquemment rapportés pour beaucoup de médicaments. Le médicament responsable sera interrompu dans la mesure du possible.
- Les vomissements survenant après un excès alimentaire ou éthylique ne requièrent que rarement un traitement particulier. Nous ne disposons pas d'études incluant ces patients.
- Vomissements dans le contexte d'une gastro-entérite:
  - Les vomissements sont en général spontanément résolutifs dans les 12 à 48h.[65]
  - Selon les guidelines, la mesure la plus importante consiste à prévenir une éventuelle déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées.[66 67]
  - Les données concernant le métoclopramide sont très limitées et inexistantes pour la dompéridone.[68] Etant donné le risque d'effets indésirables, leur rapport bénéfice/risque est négatif, surtout chez les enfants de moins de 12 ans.[66 69] Des mesures non-médicamenteuses sont à préférer (boissons et nourriture en petites quantités).
  - En milieu hospitalier, l'ondansétron (surtout par voie IV) est parfois administré en dose unique *off-label* chez des enfants présentant des vomissements sévères sur gastro-entérite et à risque de déshydratation. Cette pratique est étayée dans des études cliniques de bonne qualité.[66 69 70]
- En prévention du mal des transports (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée.
  - Concernant les antihistaminiques H_1 sédatifs avec effet antiémétique, *voir 17.2.3.* et *12.4.1.*.
  - La cinnarizine a également l'indication mal des transports (*voir 17.2.3.* et *1.10.*).
  - La dompéridone et le métoclopramide ne sont pas efficaces [*voir Folia de mai 2023*].
- Nausées et vomissements pendant la grossesse: voir la *rubrique "Grossesse et allaitement"*.
- Prévention des nausées et vomissements postopératoires: des antagonistes $5HT_3$, de la dexaméthasone, du métoclopramide ou de faibles doses de dropéridol peuvent être administrés en association ou non.[71 72]
- Nausées et vomissements en oncologie: certains cytostatiques et la radiothérapie provoquent des nausées et des vomissements, ce qui peut nécessiter l'administration (préventive) d'antiémétiques.[73] En fonction du type de chimiothérapie et de son pouvoir émétogène (élevé, intermédiaire ou faible), des antagonistes $5HT_3$, des antagonistes NK_1, l'alizapride ou le métoclopramide peuvent être administrés. En cas de vomissements persistants après une chimiothérapie, des corticostéroïdes sont utilisés en association à des antiémétiques classiques, sur base de l'expérience clinique.[74]
- Stimulation de la lactation: usage *off-label* pour la dompéridone et le métoclopramide (voir *rubrique "Grossesse et Allaitement"*).

Grossesse et allaitement

- Nausées et vomissements pendant la grossesse [*voir Folia d'août 2025*]
  - Les nausées et vomissements en début de grossesse régressent généralement spontanément ou grâce à des mesures diététiques. En cas de plaintes sévères, un antiémétique s'avérera nécessaire. **La prudence s'impose particulièrement ici, ces symptômes survenant à un moment critique de l'organogenèse.**
  - Le gingembre peut réduire modestement les nausées, bien que les preuves scientifiques restent limitées. Il est considéré comme sûr pendant toute la grossesse.
  - Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénicité n'a été clairement prouvée.
  - La doxylamine (*voir 12.4.1.3.2.*) et la méclozine (*voir 12.4.1.2.*) ont le meilleur rapport bénéfice/risque.
  - L'usage du métoclopramide et de la dompéridone doit être très limité dans le temps.
    - Métoclopramide: en fin de grossesse, il existe un risque de troubles extrapyramidaux, troubles de la régulation thermique ou troubles cardiaques chez le nouveau-né.
    - Dompéridone: risque d'allongement de l'intervalle QT chez la femme enceinte, surtout à des doses élevées et en cas de troubles électrolytiques. Le risque d'allongement du QT chez le fœtus n'est pas connu.
  - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé "*off-label*". Son usage pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données controversées suggérant un risque de malformations oro-faciales et cardiaques [*voir Folia de février 2020*].
  - Itopride: les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont très limitées. Selon le RCP, il pourrait être utilisé pendant la grossesse. Il est déconseillé pendant l'allaitement.
  - Alizapride: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'alizapride pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- Allaitement: la dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP).[75]
  - Dompéridone: chez les mères d'enfants prématurés hospitalisés uniquement, quelques données montrent un bénéfice limité de la dompéridone utilisée à court terme. Dans les autres situations, le rapport bénéfice/risque est très douteux. Il existe de nombreuses incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT par la dompéridone, tant chez la mère que chez le nourrisson, et du risque de symptômes de sevrage psychiatriques en cas d'arrêt après une utilisation prolongée chez la mère [*voir Folia de janvier 2026*].
  - Le métoclopramide a un rapport bénéfice/risque défavorable dans cette indication [voir Folia de novembre 2017].

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des nausées et vomissements est globalement la même que chez les personnes plus jeunes. Un attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des gastroprocinétiques (*voir 3.4.1.*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

3.4.1. Gastroprocinétiques

L'alizapride, la dompéridone, le métoclopramide et l'itopride sont des substances chimiquement apparentées aux antipsychotiques. Elles augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme coordonné antroduodénal, avec pour conséquence l'accélération de la vidange gastrique.

Positionnement

- *Voir 3.4.*
- L'efficacité de l'itopride dans la dyspepsie fonctionnelle n'est pas établie [*voir Folia d'octobre 2023*].

Indications (synthèse du RCP)

- Alizapride: nausées et vomissements post-opératoires ou induits par une chimiothérapie ou radiothérapie chez l'adulte.
- Dompéridone: nausées et vomissements à partir de 12 ans.
- Itopride: dyspepsie fonctionnelle chez l'adulte.
- Métoclopramide
  - Adulte: nausées et vomissements
  - Enfant à partir de 1 an: nausées et vomissements post-opératoires ou provoqués par une chimiothérapie.

Contre-indications

- Situations où la motricité gastrique ne peut pas être accélérée (p.ex. hémorragie gastro-intestinale, obstruction ou perforation digestive).
- Alizapride et métoclopramide: aussi antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques, maladie de Parkinson, phéochromocytome.
- Métoclopramide: aussi contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents [*voir Folia d'octobre 2013*], épilepsie.
- Dompéridone: aussi enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg, prolactinome; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*) (*voir rubrique "Effets indésirables"*), phéochromocytome. Insuffisance hépatique (RCP); sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la dompéridone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée, d'irrégularité menstruelle ou d'impuissance.
- Effets centraux: somnolence et, surtout chez les enfants et les adolescents, troubles extrapyramidaux (entre autres spasmes musculaires); dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées.[76]
- Crampes abdominales ou diarrhée.
- Une étude observationnelle suggère une association entre la prise récente d'antiémétiques anti-dopaminergiques (métoclopramide et dompéridone) et la survenue d'accidents vasculaires cérébraux [*voir Folia de janvier 2023*].
- Métoclopramide
  - Aussi hypotension, dépression.
  - En intraveineux: aussi risque de bradycardie sévère.
- Dompéridone
  - Aussi **allongement de l'intervalle QT** et risque de torsades de pointes en cas de doses élevées (> 30 mg/jour) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans.[77] [78] Les données quant à un risque de torsades de pointes et de mort subite sont limitées [*voir Folia d'avril 2014*]. Selon le RCP, des études épidémiologiques ont montré un risque accru d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite; pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, *voir Intro.6.2.2.*.
  - Aussi bouche sèche.
- Itopride: les données de sécurité sont limitées. Le RCP ne mentionne pas d'effets indésirables extrapyramidaux ni d'allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.4.*

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des nausées et vomissements est la même que chez les personnes plus jeunes. Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation (*voir 3.4.* rubrique *"Positionnement"*).
- Le traitement instauré doit être aussi bref que possible et à une dose aussi faible que possible, les patients âgés étant particulièrement sensibles aux effets indésirables des gastroprocinétiques et souvent polymédiqués (*voir 3.4.1.* rubrique *"Précaution particulières"*).
- La prudence s'impose avec la dompéridone chez les personnes âgées présentant d'autres facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (sexe féminin, cardiopathies, troubles électrolytiques).
- Les patients âgés sont plus à risque de dyskinésies tardives en cas d'usage prolongé de gastroprocinétiques.
- Le sigle "80+" à côté de la dompéridone indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Accélération de la vidange gastrique, avec ralentissement de la vitesse d'absorption de certains médicaments (p.ex. la digoxine) et accélération de l'absorption d'autres médicaments (p.ex. l'acide acétylsalicylique, la ciclosporine, le paracétamol).
- Diminution de l'effet des gastroprocinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.
- Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques.
- Métoclopramide et alizapride: diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques, sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool.
- Le métoclopramide est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Dompéridone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- La dompéridone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée.

Précautions particulières

- Dompéridone: vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Métoclopramide: il est préférable de ne pas utiliser le métoclopramide chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces tranches d'âge.
- Itopride: la dose doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

3.4.2. Antagonistes $5HT_3$

Positionnement

- Voir nausées et vomissements en oncologie (*voir 3.4.*).
- En milieu hospitalier, l'ondansétron (surtout par voie IV) est parfois administré en dose unique *off-label* chez des enfants présentant des vomissements sévères sur gastro-entérite et à risque de déshydratation.

Cette pratique est étayée dans des études cliniques de bonne qualité.[66 69 70]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur.
- Constipation, hoquet, augmentation transitoire des transaminases.
- Allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.4.*
- **Grossesse**
  - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé "*off-label*". **L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales.** Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [*voir Folia de février 2020*].
  - Granisétron et palonosétron: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- **Allaitement:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des nausées et vomissements est la même que chez les personnes plus jeunes. Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation (*voir 3.4.* rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.
- Le granisétron est un substrat du CYP3A4, l'ondansétron un substrat du CYP2D6 et 3A4 et de la P-gp, et le palonosétron un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

3.4.3. Antagonistes NK_1

L'aprépitant et le nétupitant (disponible uniquement en association, *voir 3.4.4.*) sont des antagonistes de la *substance P* au niveau des récepteurs de la neurokinine-1 (NK_1). Le fosaprépitant est une prodrogue qui est rapidement transformée en aprépitant.

Positionnement

- Voir nausées et vomissements en oncologie (*voir 3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement émétisantes, en association à un antagoniste $5HT_3$ et à un corticostéroïde.

Effets indésirables

- Céphalées, asthénie, hoquet, constipation, diarrhée, élévation des transaminases.
- Fosaprépitant: aussi réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des nausées et vomissements est la même que chez les personnes plus jeunes. Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation (*voir 3.4.* rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- L'aprépitant et le fosaprépitant sont des substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). *Voir aussi Folia de novembre 2021* (incluant des recommandations) pour les interactions liées à la contraception hormonale.

3.4.4. Associations d'antiémétiques

Positionnement

- Voir nausées et vomissements en oncologie (*voir 3.4.*).
- Le palonosétron est un antagoniste $5HT_3$ (*voir 3.4.2.*).
- Le nétupitant est un antagoniste NK_1 qui n'est actuellement disponible qu'en association.

Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes.

Contre-indications

- Ceux de chaque substance (*voir 3.4.2. et 3.4.3.*).
- **Nétupitant: grossesse.**

Effets indésirables

- Ceux de chaque substance (*voir 3.4.2. et 3.4.3.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.4.2.*
- Nétupitant: contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent prendre une contraception jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des nausées et vomissements est la même que chez les personnes plus jeunes. Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation (*voir 3.4.* rubrique *"Positionnement"*).

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Celles de chaque substance (*voir 3.4.2. et 3.4.3.*).

3.5. Laxatifs

Positionnement

- L'association de constipation et d'au moins un des signes suivants impose une investigation, en particulier chez les personnes de plus de 50 ans: saignements rectaux, modification des habitudes de défécation.[79]
- La cause éventuelle doit être recherchée et si possible traitée.[80] Certains médicaments peuvent causer de la constipation, notamment les opioïdes, les anti-inflammatoires (y compris l'acide acétylsalicylique), le fer, les antipsychotiques, de nombreux antidépresseurs, les préparations à base de calcium, les antagonistes du calcium ainsi que les médicaments avec propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).[81] [82] L'arrêt du médicament responsable est, si possible, la première mesure à appliquer.
- L'utilisation prolongée de laxatifs est rarement nécessaire, sauf parfois chez les personnes atteintes d'une affection neurologique.[83]
- Lors de l'usage chronique d'opioïdes puissants, par exemple chez des patients en soins palliatifs, il est préférable d'administrer préventivement des laxatifs[84] ; la méthylnaltrexone, la naldémédine (*voir 8.4.*) ou l'association d'oxycodone + naloxone (*voir 8.3.3.*) ont aussi cette indication dans le RCP, sans preuve de supériorité par rapport aux laxatifs.
- Les laxatifs sont également utilisés préalablement à une intervention chirurgicale, une endoscopie ou une imagerie.
- Constipation idiopathique et constipation liée au syndrome de l'intestin irritable
  - La prise en charge de la constipation idiopathique et de la constipation liée au syndrome de l'intestin irritable sont les mêmes.
  - La prise en charge de base suivante est efficace, en particulier si les mesures sont combinées: adopter des mesures diététiques adéquates (p.ex. augmentation de la consommation de fibres), hydratation et activité physique suffisantes, ne pas ignorer le besoin de défécation et prendre le temps nécessaire aux toilettes.[85]
  - La place exacte de bon nombre de produits mentionnés ici n'est pas claire. Les laxatifs osmotiques et les laxatifs de lest sont généralement proposés comme premiers choix par les guidelines.[83] [82]
  - L'usage chronique de laxatifs irritant l'intestin, tels que les laxatifs de contact, peut être responsable de troubles électrolytiques et d'une perturbation de la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées[86] ou en cas d'insuffisance rénale.
  - Le prucalopride a pour indication selon le RCP la constipation chronique réfractaire aux laxatifs chez l'adulte. Des données comparatives semblent indiquer une plus grande efficacité que les autres laxatifs mais les effets indésirables sont fréquents.[80]
  - Le linaclotide a pour indication selon le RCP la constipation liée au syndrome de l'intestin irritable. On manque de données comparatives avec les autres laxatifs [*voir Folia de janvier 2017*].[80]
- En cas de fécalome, la paraffine, le macrogol avec des électrolytes et les laxatifs à usage rectal peuvent être utilisés.[83] Cette indication n'est pas reprise dans le RCP de la paraffine et des laxatifs à usage rectal.

Grossesse et allaitement

- *Voir Folia de juillet 2018.*

- Grossesse
  - L'effet des laxatifs de lest, du lactulose, du lactitol, du sorbitol et des macrogols sur la constipation pendant la grossesse est bien démontré. Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - En cas de constipation sévère et d'échec des laxatifs de lest ou osmotiques, on peut utiliser la paraffine liquide ou le bisacodyl pendant une très courte période.
  - Les laxatifs à base de sels minéraux et la plupart des laxatifs de contact sont déconseillés pendant la grossesse.
- Allaitement
  - Les laxatifs à base de sels minéraux et la plupart des laxatifs de contact sont déconseillés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- La constipation est très fréquente chez la personne âgée.
- La prise en charge de la constipation est la même que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*). Les laxatifs de lest exposent à un risque d'occlusion, en particulier chez les personnes âgées.
- La prise en charge du fécalome est la même que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*). L'administration orale de paraffine liquide dans cette indication (usage *off-label*) a un rapport bénéfice/risque défavorable en raison d'un risque de pneumonie graisseuse d'inhalation, particulièrement en cas de troubles de la déglutition. Un lavement avec de l'eau de distribution tiède (1,5 l) en cas d'élimination difficile ou de fausses diarrhées et d'incontinence fécale est une alternative utilisée dans la pratique.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque de diminution de l'absorption de divers médicaments, mais ceci pose peu de problèmes en pratique. En cas de diarrhée aqueuse sévère due au laxatif, l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal peut être réduite [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

3.5.1. Laxatifs de lest

L'augmentation du volume du bol fécal stimule l'activité motrice du côlon; cette augmentation peut être obtenue soit par une alimentation plus riche en fibres, soit par la prise de polysaccharides non digestibles, et ce en présence d'un apport hydrique suffisant.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.
- Certaines spécialités ont aussi l'indication syndrome de l'intestin irritable.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Obstruction œsophagienne et intestinale, le plus souvent en cas d'apport hydrique insuffisant, surtout chez les personnes âgées ou atteintes de lésions sténosantes.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Les laxatifs de lest exposent à un risque d'occlusion œsophagienne et intestinale chez les patients âgés.

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de lest ne sont pas indiqués.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. Une étude observationnelle publiée en 2022 montre une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].
- Selon les RCP, le médicament doit être pris au moins 1h avant le coucher avec suffisamment d'eau pour limiter le risque d'obstruction digestive.

3.5.2. Paraffine liquide

La paraffine ramollit et lubrifie les selles.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.

Contre-indications

- Occlusion intestinale.
- Douleurs abdominales d'origine inconnue.
- Difficultés de déglutition et reflux gastro-œsophagien en raison du risque de pneumonie graisseuse.

Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Pneumonie graisseuse, surtout chez les personnes avec des troubles de la déglutition et chez les très jeunes enfants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. L'administration orale de paraffine liquide pour le traitement des fécalomes (usage *off-label*) expose à un risque de pneumonie graisseuse d'inhalation, particulièrement en cas de troubles de la déglutition chez les patients âgés.

Interactions

- *Voir 3.5.*

3.5.3. Laxatifs osmotiques

3.5.3.1. Lactulose et sorbitol

Le lactulose est un disaccharide synthétique qui est peu absorbé par l'intestin grêle. Les bactéries du côlon le scindent en monosaccharides tels le galactose, le fructose et le sorbitol qui sont surtout laxatifs par leurs propriétés osmotiques. L'administration de lactulose abaisse le pH par formation d'acides organiques, avec diminution de la résorption de l'ammoniac, ce qui explique son utilisation dans l'encéphalopathie hépatique. Le sorbitol n'est plus disponible comme médicament mais comme complément alimentaire.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.
- Lactulose: aussi encéphalopathie hépatique.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Lactulose: aussi galactosémie.
- Sorbitol: aussi intolérance au fructose, obstruction des voies biliaires, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Le sigle "80+" à côté de certains produits indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, le lactulose et le sorbitol ne sont pas indiqués.

3.5.3.2. Macrogol

Le macrogol augmente le volume des liquides intestinaux. Grâce à cet effet osmotique, le volume fécal augmente et les selles deviennent plus molles. Une distinction est faite ci-dessous entre les préparations pour le lavage intestinal et celles pour le traitement de la constipation (avec ou sans électrolytes).
Le macrogol 3350 n'est plus commercialisé depuis août 2025.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation (préparations faiblement dosées).
- Constipation avec fécalome.
- Lavage intestinal en préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale (le plus souvent préparations hautement dosées).

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Le sigle "80+" à côté de certains produits indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- Préparations hautement dosées: les produits doivent être dissous et pris avec une grande quantité d'eau. La prudence s'impose chez les patients souffrant de troubles électrolytiques, d'insuffisance rénale, de déshydratation ou d'insuffisance cardiaque.
- La teneur en sodium de certaines préparations peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. Une étude observationnelle publiée en 2022 montre une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

3.5.3.3. Laxatifs à base de sels minéraux

Les laxatifs à base de phosphates ou de sulfates augmentent le volume fécal par un effet osmotique, et rendent les selles plus molles.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale.
- Laxatifs à base de phosphates: aussi constipation sévère.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Ascite.
- Insuffisance cardiaque.
- Déshydratation ou troubles électrolytiques, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Laxatifs à base de phosphate: néphropathie aiguë, avec parfois une insuffisance rénale chronique irréversible [*voir Folia d'août 2006*].
- Laxatifs à base de sulfates: élévation temporaire de l'uricémie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs à base de sels minéraux ne sont pas indiqués, en raison d'un risque de troubles électrolytiques.
- Les produits doivent être dissous et pris avec une grande quantité d'eau.
- La prudence s'impose en cas de risque accru de déshydratation ou de troubles électrolytiques.
- La teneur en sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime hyposodé strict. Une étude observationnelle publiée en 2022 montre une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

3.5.4. Laxatifs de contact

Les laxatifs de contact stimulent la motilité et la sécrétion intestinales. Ce groupe comprend les dérivés anthraquinoniques naturels et synthétiques, ainsi que les dérivés du diphénylméthane.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.
- Bisacodyl: aussi préparation à un examen ou à une intervention au niveau de l'intestin.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Affections abdominales aiguës.
- Maladies inflammatoires intestinales.
- Déshydratation sévère.

Effets indésirables

- Crampes intestinales, diarrhée avec risque de déshydratation, surtout chez les personnes âgées.
- Détérioration de la fonction rénale, troubles électrolytiques, surtout hypokaliémie, avec faiblesse musculaire et perte de poids en cas d'utilisation chronique.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- L'usage chronique de laxatifs de contact peut être responsable de troubles électrolytiques et d'une détérioration de la fonction rénale en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.
- En cas de canicule, les laxatifs de contact peuvent aggraver les effets d'un coup de chaleur. Le risque de déshydratation est accru chez les personnes âgées.
- Le sigle "80+" à côté du bisacodyl indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse. Il doit être utilisé avec prudence (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de contact ne sont pas indiqués, en raison d'un risque de troubles électrolytiques.
- Attention en cas d'utilisation concomitante de diurétiques vu le risque de troubles électrolytiques.
- L'usage chronique de laxatifs de contact est à déconseiller.

3.5.4.1. Dérivés du diphénylméthane

3.5.5. Prucalopride

Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT_4) dans le côlon, chimiquement apparenté au cisapride, stimule la motricité colique.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Constipation chronique résistante au traitement chez l'adulte.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

- Très fréquents: céphalées, douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

Grossesse et allaitement

- La prise de prucalopride est déconseillée pendant la grossesse en raison de cas d'avortement spontané observés au cours d'essais cliniques; aucun lien de causalité n'est prouvé.

- Le prucalopride n'est pas recommandé pendant l'allaitement par manque de données concernant l'innocuité chez l'enfant.

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Précautions particulières

- Prudence en cas d'arythmie ou de maladie cardiovasculaire ischémique.
- Un lien avec des idées suicidaires a été évoqué.

3.5.6. Linaclotide

Le linaclotide, structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes, exerce un effet laxatif.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère avec constipation chez l'adulte.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale.

Effets indésirables

- Diarrhée parfois sévère (avec risque de diminution de l'absorption d'autres médicaments), nausées, douleurs abdominales, flatulence.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: l'utilisation de linaclotide pendant la grossesse est probablement sûre.
- Allaitement: l'utilisation de linaclotide pendant l'allaitement est probablement sûre.

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

3.5.7. Laxatifs à usage rectal

Les laxatifs à usage rectal agissent localement par un effet osmotique et ramollissant, et provoquent une contraction rectale.

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Fécalome.
- Constipation chez les patients alités.
- Avant un examen endoscopique ou radiographique du côlon distal.
- Avant un accouchement ou une intervention chirurgicale.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Rectocolite hémorragique.
- Hémorroïdes, fissure anale.
- Déshydratation.
- Sorbitol: intolérance au fructose.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Effets indésirables

- Irritation de la muqueuse rectale, allant jusqu'à l'érosion.
- Lavement à base de phosphate: aussi hypocalcémie chez l'enfant et chez les patients atteints d'insuffisance rénale si le lavement n'est pas évacué immédiatement.

Grossesse et allaitement

- Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement en cas de constipation distale [*voir Folia de juillet 2018*].

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- L'emploi chronique est à éviter.
- Le sigle "80+" à côté du glycérol + docusate sodique indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

3.5.8. Associations de laxatifs

Positionnement

- *Voir 3.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Lavage intestinal en préparation à un examen de l'intestin ou une chirurgie intestinale.

Contre-indications

- Celles de chaque substance.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Effets indésirables

- Ceux de chaque substance.

Grossesse et allaitement

- *Voir 3.5.*

Patients âgés

- *Voir 3.5.*
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- *Voir 3.5.*

Précautions particulières

- Celles de chaque substance.

3.6. Antidiarrhéiques

Positionnement

- Diarrhée aiguë (gastro-entérite aiguë)
  - La prise en charge de la gastro-entérite aiguë consiste surtout à prévenir et traiter la déshydratation. Les catégories suivantes sont particulièrement à risque: nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées ou atteintes d'une affection chronique telle que le diabète.[67] [66]
  - Des règles strictes d'hygiène sont à respecter, en particulier en cas de situation épidémique.
  - Si les pertes liquidiennes par vomissement ou défécation liquide sont légères, en particulier chez les groupes à faible risque de déshydratation, l'ingestion de liquides tels que eau, bouillons, jus, boissons pour sportifs en petites quantités fréquentes peut suffire.[67]
  - Réhydratation orale: les solutions de réhydratation orale (ORS) peuvent être préparées à partir de sachets de poudre disponibles en pharmacie. Ils contiennent un mélange d'hydrates de carbone et de sels, qui doit être ajouté à une quantité déterminée d'eau.
    - Prévention de la déshydratation
      - Chez les enfants de moins de 10 kg, il est conseillé de donner 60 à 120 ml d'ORS par épisode de défécation liquide ou de vomissement.[66]
      - Chez les enfants de plus de 10 kg, on peut donner de 120 à 240 ml par épisode.[66]
    - Traitement de la déshydratation modérée (perte de 5 à 10% du poids corporel en eau)
      - Adultes et enfants: on peut donner de l'ORS 15 à 25 ml/kg par heure durant 4h.[87]
  - Réhydratation parentérale
    - En cas de déshydratation sévère (perte > 10% du poids corporel en eau, ou en cas d'échec de la réhydratation orale), une réhydratation parentérale peut être nécessaire[66] , ce qui est plus souvent le cas chez les nourrissons.
  - Antidiarrhéiques
    - Les freinateurs du transit intestinal ont un effet documenté dans le traitement symptomatique de la diarrhée.[66] [87]
    - En cas de rectocolite hémorragique, les freinateurs du transit intestinal peuvent être utilisés mais exposent à un risque de mégacôlon toxique en cas de colite sévère.[88]
  - Traitement anti-infectieux
    - La diarrhée aiguë est très souvent d'origine infectieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit de gastro-entérites virales.
    - Certains virus, p.ex. les rotavirus, sont parfois responsables d'épidémies, surtout chez les jeunes enfants.[66] Il n'y a pas de médicaments actifs contre ces virus et la seule mesure possible consiste à compenser les pertes liquidiennes et à instaurer éventuellement un traitement symptomatique. Des vaccins contre le rotavirus sont disponibles (*voir 12.1.1.11.*).
    - L'administration d'antibiotiques dans certaines entérites aiguës, par exemple à salmonella, a peu d'effet démontré et, peut accroître le nombre de porteurs chroniques de ces germes, contribuant ainsi à leur dissémination.[87]
    - Selon la BAPCOC 2022
      - Une antibiothérapie est à réserver aux patients avec syndrome dysentérique ou à risque (notamment immunosuppression).
      - Si un traitement antibiotique est envisagé, une coproculture doit toujours être réalisée au

préalable en vue d'une adaptation en fonction de la culture et de l'antibiogramme.
        - En Belgique, le Campylobacter est de plus en plus souvent le germe responsable du syndrome dysentérique, raison pour laquelle l'azithromycine est sélectionnée en premier choix empirique en attendant le résultat de la coproculture.
    - Diarrhée du voyageur: chez la plupart des voyageurs, l'usage d'antibiotiques n'est pas nécessaire. Le bénéfice très limité (réduction de la durée des symptômes des 1 à 2 jours) ne compense le risque de devenir porteur et de propager des germes multirésistants, les effets indésirables potentiels et le coût. Selon le Groupe d'Etude Belge de la Médecine des Voyages, seuls quelques groupes spécifiques de patients peuvent encore recevoir une prescription d'antibiotiques pour l'autotraitement de la diarrhée du voyageur [*voir Folia de mai 2026* et *Wanda pour les médecins* > *Treatment of traveller's diarrhoea*]. Dans les quelques situations où un autotraitement est encore prescrit, l'azithromycine est le premier choix (voir chapitre *11.1.2.2.*).
    - Pour le traitement de la diarrhée aiguë due à des parasites, le plus souvent des amibes ou giardia, on utilise surtout les dérivés de l'imidazole (*voir 11.3.3.*).
- Diarrhée chronique
    - Une diarrhée chronique demande une recherche étiologique. Les causes les plus fréquentes sont le syndrome de l'intestin irritable ou une maladie inflammatoire intestinale (*voir 3.7.*).[89]
    - Dans le syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée, quelques petites études ont montré une efficacité du lopéramide.[52] Certains guidelines le recommandent, d'autres pas.[52 50]
- Traitement du syndrome carcinoïde
    - Dans le syndrome carcinoïde, la sécrétion de sérotonine est augmentée et stimule la motilité, la sécrétion et l'inflammation du tractus gastro-intestinal.
    - L'éthyle de télotristat, en association avec un analogue de la somatostatine, diminue la sécrétion de sérotonine et le nombre de selles chez les patients atteints de syndrome carcinoïde.[90]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la diarrhée est la même que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Les patients âgés sont plus à risque de déshydratation et de complications telles que troubles électrolytiques, hypotension, insuffisance rénale aiguë. Les facteurs de risque sont entre autres : la diminution de la sensation de soif, la démence (refus de s'hydrater), la polymédication (AINS, diurétiques…).
- Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité d'une fausse diarrhée liée à la présence d'un fécalome.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

3.6.1. Charbon activé

Positionnement

- Le charbon activé est utilisé dans certaines intoxications (*voir Intro.7.1.*).
- Certains guidelines déconseillent son usage dans les diarrhées.[87]

Indications (synthèse du RCP)

- Adjuvant au lavage gastrique en cas d'intoxication.
- Adjuvant en cas de diarrhée sévère nécessitant une réhydratation (mais voir rubrique *"Positionnement"*).

Grossesse et allaitement

- Le charbon activé peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la diarrhée est la même que chez les personnes plus jeunes (*voir 3.6.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté, en particulier chez la personne âgée.

Interactions

- Le charbon actif (même utilisé à faible dose) est susceptible de diminuer l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal [*voir Folia de novembre 2021*].

3.6.2. Probiotiques et postbiotiques

Positionnement

- *Voir 3.6.*
- L'efficacité des probiotiques et postbiotiques dans toutes sortes d'affections n'est pas clairement établie.[91]
- Pour certaines préparations, il existe quelques preuves d'un intérêt dans la prévention des infections à *Clostridium difficile* [*voir Folia de février 2016*] et dans la diarrhée induite par les antibiotiques.[91]
- De nombreux probiotiques et postbiotiques ne sont pas enregistrés comme médicaments et sont disponibles comme compléments alimentaires.

Indications (synthèse du RCP)

- *Saccharomyces boulardii*: prévention de la diarrhée liée à l'antibiothérapie à large spectre en cas de facteurs de risque de diarrhée à *Clostridium difficile*.
- *Saccharomyces boulardii* 250 mg et *Lactobacillus acidophilus*: traitement de la diarrhée aiguë (en complément de la réhydratation).

Contre-indications

- *Saccharomyces boulardii*: les malades dans un état critique et les patients immunodéprimés (en raison de cas d'infection systémique par *S. boulardii* chez ces patients).

Grossesse et allaitement

- Selon le RCP, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée (données insuffisantes).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la diarrhée est la même que chez les personnes plus jeunes (*voir 3.6.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'un manque de données.

3.6.3. Freinateurs du transit intestinal

Le lopéramide, un dérivé des opioïdes augmente le tonus de l'intestin grêle et du côlon. Il diminue aussi le péristaltisme intestinal ainsi que la perte d'eau et d'électrolytes.

Positionnement

- *Voir 3.6.*
- Dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées.[66 67]
- Dans le syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée, quelques petites études ont montré une efficacité du lopéramide.[52] Certains guidelines le recommandent, d'autres pas.[52 50]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et de la diarrhée chronique.
- Diarrhée du voyageur sans tableau clinique de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans; déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.
- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).
- Rectocolite hémorragique active.
- Entérocolite bactérienne à germes invasifs.
- Colite pseudomembraneuse liée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.

Effets indésirables

- Les enfants sont plus sensibles aux effets indésirables des freinateurs du transit intestinal.
- Constipation, ballonnements, nausées.
- Effet dépresseur central (p.ex. dépression respiratoire), céphalées, vertiges, troubles de la conscience et de la coordination.
- Rare: rétention urinaire, iléus paralytique, mégacôlon toxique, pancréatite, réaction d'hypersensibilité et éruption cutanée sévères, augmentation du tonus musculaire.
- En cas de surdosage, on peut utiliser la naloxone, un antagoniste des opioïdes (*voir 8.4.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données pour une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la diarrhée est la même que chez les personnes plus jeunes (*voir 3.6.*).
- Le sigle "80+" à côté du lopéramide indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Le lopéramide est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique (RCP).
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT (y compris des torsades de pointes et décès) ont été rapportés en cas d'abus.

3.6.4. Antisécrétoires

Le racécadotril, un inhibiteur des enképhalinases (enzymes responsables de la dégradation de certains opioïdes endogènes), principalement au niveau de la muqueuse intestinale, diminue l'hypersécrétion intestinale.

Positionnement

- *Voir 3.6.*
- Dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées. La place des antisécrétoires est très limitée

[*voir Folia janvier 2018*].[92 93]

- Le racécadotril peut diminuer le nombre de selles mais son impact sur la nécessité d'une réhydratation n'est pas établi.[92 94]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'adulte et, uniquement en association avec une réhydratation orale, chez l'enfant.

Contre-indications

- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).

Effets indésirables

- Céphalées, rash, angiœdème.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données concernant une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la diarrhée est la même que chez les personnes plus jeunes (*voir 3.6.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté, en particulier chez la personne âgée.

Interactions

- L'usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angiœdème [*voir Folia de janvier 2018*].

3.6.5. Inhibiteurs de la sécrétion de sérotonine

L'éthyle de télotristat inhibe la sécrétion de sérotonine qui est responsable des troubles gastro-intestinaux du syndrome carcinoïde (augmentation de la fréquence des selles et diarrhées).

Positionnement

- Dans le syndrome carcinoïde, la sécrétion de sérotonine est augmentée et stimule la motilité, la sécrétion et l'inflammation du tractus gastro-intestinal.
- Des études cliniques ont montré une diminution de la sécrétion de sérotonine et du nombre de selles chez des patients atteints de syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine.[90]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS.

Effets indésirables

- Douleurs abdominales, nausées, flatulences, diminution d'appétit, céphalées, œdèmes périphériques, fièvre, fatigue et élévation des γGT.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

3.6.6. Papaver somniferum

Le Papaver somniferum est de la teinture d'opium brut. Ses propriétés sont celles de la morphine.

Positionnement

- *Voir 3.6.*
- La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Le papaver somniferum a comme indication dans le RCP le traitement de la diarrhée sévère et réfractaire de l'adulte. Il n'y a pas d'étude spécifique étayant cette indication. Son utilisation expose aux effets indésirables des opioïdes, en particulier le risque d'addiction, favorisé par la forme liquide du médicament. La teinture est soumise à la réglementation des "stupéfiants". Le traitement doit être initié sous la supervision d'un spécialiste [*voir Folia d'octobre 2023*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diarrhée sévère de l'adulte, après échec d'autres traitements.

Contre-indications

- *Voir 8.3.*
- Le Dropizole® gouttes contient de l'éthanol. Le RCP déconseille l'utilisation concomitante avec le disulfirame ou le métronidazole (risque d'effet disulfirame).

Effets indésirables

- *Voir 8.3.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 8.3.*

Patients âgés

- Les patients âgés sont très sensibles aux effets indésirables des opioïdes (voir rubrique *"Positionnement"* et *8.3.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Interactions

- *Voir 8.3.*

Précautions particulières

- *Voir 8.3.*

3.7. Affections inflammatoires du tube digestif

Positionnement

- Rectocolite hémorragique
  - En cas d'atteinte légère, les 5-aminosalicylates (par voie orale ou rectale) sont utilisés sur base d'études cliniques. Ils peuvent être poursuivis comme traitement d'entretien.[95]
  - En cas d'atteinte sévère, des corticostéroïdes sont temporairement instaurés[96] et diminués

progressivement dans un délai de 3 mois.[97]
    - Un traitement d'entretien peut être instauré pour prévenir les récidives, avec des 5-aminosalicylates, un immunosuppresseur (azathioprine), ou un agent biologique tel qu'un inhibiteur du TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, *voir 12.3.2.1.*), ou le védolizumab (*voir 12.3.2.7.9.*).[96]
    - Le filgotinib, le tofacitinib, l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*), le guselkumab, le mirikizumab, l'ustékinumab et le risankizumab (*voir 12.3.2.2.*) et l'ozanimod (*voir 12.3.2.4.7.*) , l'étrasimod (*voir 12.3.2.7.6.*) peuvent être utilisés chez les patients insuffisamment contrôlés ou qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements.[96 98]
- Maladie de Crohn[99]
    - Lors d'une exacerbation aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes sont administrés par voie orale, rectale ou intraveineuse.[100]
    - Chez les enfants, le traitement pour induire une rémission est l'alimentation entérale exclusive (apport de nutriments sous forme liquide par sonde naso-gastrique ou gastrostomie).[101]
    - Les corticostéroïdes sont instaurés en même temps qu'un traitement d'entretien[102] , qui consiste en un immunosuppresseur (la mercaptopurine ou l'azathioprine), du méthotrexate à faibles doses ou des agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, *voir 12.3.2.1.*) et les anticorps monoclonaux humanisés upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*), guselkumab, mirikizumab, ustekinumab (*voir 12.3.2.2.5.*), risankizumab (*voir 12.3.2.2.8.* et védolizumab (*voir 12.3.2.7.9.*).[100 103]
    - Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les 5-aminosalicylates n'ont pas démontré leur efficacité, même si l'indication est reprise dans le RCP.[100]
- Oesophagite à éosinophiles
    - Le budésonide orodispersible et le dupilumab (*voir 12.3.2.2.2.*) ont cette indication dans le RCP.[104]

Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, il convient d'utiliser les AINS avec prudence étant donné que ces médicaments peuvent aggraver l'affection.

3.7.1. Corticostéroïdes

Positionnement

- *Voir 3.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Béclométasone: rectocolite hémorragique, thérapie adjuvante pendant la phase active.
- Budésonide:
    - Maladie de Crohn de l'iléon et du colon ascendant : traitement d'induction et d'entretien
    - Colite microscopique
    - Hépatite auto-immune non cirrhotique de l'adulte
    - Formes rectales: rectocolite hémorragique (du rectum au colon descendant).
- Budésonide orodispersible: oesophagite à éosinophiles de l'adulte.

Contre-indications

- *Voir 5.5.*
- Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le budénoside est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir 5.5.*
- L'absorption rectale des corticostéroïdes est limitée mais des effets indésirables systémiques ne peuvent être exclus en cas d'utilisation prolongée et/ou de doses élevées.

Grossesse et allaitement

- *Voir 5.5.*

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 5.5.*

Précautions particulières

- *Voir 5.5.*

3.7.2. Sulfasalazine

La sulfasalazine est un composé azoïque de la mésalazine (acide aminosalicylique) et de la sulfapyridine. La mésalazine, responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale, est libérée dans le côlon à partir de la sulfasalazine sous l'influence de la flore intestinale.

Positionnement

- *Voir 3.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Rectocolite hémorragique.
- Maladie de Crohn (mentionnée dans le RCP, mais *voir 3.7.*).
- Arthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante (*voir 9.2.*).

Contre-indications

- Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique.
- Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, rash et parfois réactions cutanées sévères (p.ex. syndrome de Stevens-Johnson), DRESS syndrome.
- Troubles hématologiques tels que thrombopénie et leucopénie.
- Oligospermie réversible.
- Rare: néphrotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes.
- Selon nos sources standard, bien que la sulfasalazine soit un antagoniste de l'acide folique, l'utilisation d'une dose plus élevée d'acide folique pendant la grossesse chez les femmes prenant de la sulfasalazine n'est plus recommandée (*voir 14.2.2.6.*).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.

- Risque d'anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

3.7.3. Mésalazine

La mésalazine (acide aminosalicylique), le métabolite actif de la sulfasalazine, est responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale.

Positionnement

- *Voir 3.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Rectocolite hémorragique.
- Maladie de Crohn.

Contre-indications

- Allergie à l'acide acétylsalicylique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont ceux de la sulfasalazine (*voir 3.7.2.*), mais certains sont moins fréquents (entre autres, moins d'influence sur la qualité du sperme).
- Lithiases urinaires.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.
- Selon le RCP, les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hypertension intracrânienne: céphalées sévères ou récurrentes, troubles visuels, acouphènes.

3.8. Pathologie anale

3.8.1. Médicaments contre les hémorroïdes

Positionnement

- Il y a un lien entre la constipation, retarder le moment d'aller aux toilettes ou les efforts de poussée et l'apparition d'hémorroïdes.[79]
- Les médicaments n'occupent qu'une place limitée dans le traitement des hémorroïdes. Il est très important de prévenir la constipation et la diarrhée. En cas de plaintes persistantes, on aura recours à la sclérose, la coagulation par infrarouge, la ligature ou à une intervention chirurgicale.[105]
- Les préparations à usage local reprises ci-dessous contiennent un anesthésique et un corticostéroïde. Leur intérêt thérapeutique n'est pas établi et elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (entre autres des réactions d'hypersensibilité).[105 79]
- Les corticostéroïdes peuvent provoquer une atrophie muco-cutanée en cas d'utilisation prolongée. La

résorption du corticostéroïde ne peut être exclue, ce qui est surtout important en cas d'utilisation prolongée et pendant la grossesse.
- Un certain nombre de médicaments à usage systémique ont aussi l'indication traitement symptomatique des hémorroïdes dans le RCP et sont repris au point *1.11.*. Des données de faible qualité méthodologique indiquent un effet possible sur le prurit et les saignements.[106]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des hémorroïdes.
- Eczéma et prurit anal.

Contre-indications

- Corticostéroïdes: *voir 15.2.*, anesthésie locale: *voir 18.2.*

Effets indésirables

- Corticostéroïdes: *voir 15.2.*, anesthésie locale: *voir 18.2.*

Grossesse et allaitement

- Corticostéroïdes: *voir 15.2.*, anesthésie locale: *voir 18.2.*

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des hémorroïdes est la même que chez les patients plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Tout saignement rectal récent chez la personne âgée doit être considéré comme un signal d'alarme.
- Pour le traitement de la douleur liée aux hémorroïdes, les médicaments suivants, disponibles uniquement en préparations magistrales, sont sélectionnés par *Formulaire de soins aux personnes âgées*, **En cliquant sur le lien, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.**
  - *Crème lipophile à base de lidocaïne 3%*
  - *Crème lipophile à base de lidocaïne 3% et oxyde de zinc 5%*

Interactions

- Corticostéroïdes: *voir 15.2.*, anesthésie locale: *voir 18.2.*

Précautions particulières

- Corticostéroïdes: *voir 15.2.*, anesthésie locale: *voir 18.2.*

3.8.2. Médicaments contre les fissures anales

Positionnement

- Il y a un lien entre la fréquence de défécation et l'apparition de fissures anales. Tant la constipation que la diarrhée peuvent être des causes.[107] [79] L'utilisation prolongée de produits locaux tels que lingettes, pommades, peut provoquer de l'eczéma ou du prurit qui sont aussi liés à l'apparition de fissures ou d'hémorroïdes.[79]
- Pour la prise en charge de la constipation et de la diarrhée, *voir 3.5.* et *3.6.*.
- Le traitement de la constipation par l'augmentation de l'apport en fibres est efficace pour prévenir l'apparition de fissures.[79]
- Les mesures non-médicamenteuses suivantes sont habituellement proposées, sans preuve d'efficacité: bains de siège, évitement du café, des boissons gazeuses, de l'alcool, des épices.[79] [107]
- Les dérivés nitrés et le diltiazem par voie locale ont montré une efficacité sur la douleur et la guérison. Le diltiazem expose à moins de céphalées que la nitroglycérine.[107] [79]
- Les traitements locaux suivants sont proposés dans les guidelines.[107] [79]

- Anesthésiques locaux: lidocaïne 5% (*voir 18.2.*) ou sous forme de préparation magistrale (FTM: lidocaïne 3% ou lidocaïne 3% - oxyde de zinc 5%).
- La nitroglycérine sous forme de pommade à usage anal.
- Le diltiazem (préparation magistrale à 2%, *voir Fiche diltiazem local*).

- Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire en cas de fissures réfractaires.[107]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des douleurs liées aux fissures anales.

Contre-indications

- Nitroglycérine
  - Hypotension, problème circulatoire cérébral ou cardiaque.
  - Migraine, anémie sévère, glaucome.

Effets indésirables

- Nitroglycérine
  - Fréquents: céphalées, vertiges, nausées.
  - Hypotension (*voir 1.2.1.*).
- Diltiazem
  - Fréquent: prurit.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la nitroglycérine et du diltiazem par voie rectale pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, les mesures de prévention et hygiéno-diététiques pour la prise en charge des fissures anales sont les mêmes que chez les personnes plus jeunes (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Les médicaments suivants, disponibles uniquement en préparations magistrales, sont sélectionnés par le **Formulaire de soins aux personnes âgées. En cliquant sur le lien, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.**
  - *Crème lipophile à base de lidocaïne 3%*
  - *Crème lipophile à base de lidocaïne 3% et oxyde de zinc 5%*
  - *Crème à base de diltiazem 2%*

Interactions

- Nitroglycérine
  - Risque d'hypotension en cas d'association avec d'autres vasodilatateurs.En particulier, hypotension sévère en cas d'association à des inhibiteurs de phosphodiestérase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

Précautions particulières

- Nitroglycérine
  - Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.
  - Prudence en cas de facteurs de risque d'hypotension ou de troubles cardiaques

Liste des références

1. **Hooymans C.**, *Maagklachten (M36)*, NHG, 2025
2. **error : authors is missing**, *Peptic ulcer disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/80 (consulté le 2025-07-30)

3. **NHG**, *NHG-Standaard Maagklachten*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/maagklachten#volledige-tekst (consulté le 2021-09-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
5. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, , https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm (consulté le 2042-06-04)
6. **Almadi Majid A. ; Lu Yidan ; Alali Ali A. ; Barkun Alan N.**, *Peptic ulcer disease*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00155-7
7. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/aetiology (consulté le 2024-06-04)
8. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/prevention (consulté le 2024-06-04)
9. **Garegnani L. ; Oltra G. ; Burgos M. A. ; Ivaldi D. ; Varela L. B. ; Díaz Menai S. ; Puga-Tejada M. ; Escobar Liquitay C. M. ; Franco J. V. A.**, *Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014585.pub2
10. **De Jongh E. ; De Wit N.J. ; Numans M. E. ; Et al.**, *Preventie van maagcomplicaties door medicijngebruik*, NHG, 2021
11. **Dynamed**, *Peptic Ulcer Disease>Epidemiology>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/peptic-ulcer-disease#RISK_FACTORS (consulté le 2024-06-04)
12. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
13. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
14. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#GUID-95B001FB-1E8C-4A81-9406-79D1FE6A2DCE (consulté le 2024-06-04)
15. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Prevention of NSAID-induced Upper Gastrointestinal Damage>Proton pump inhibitor coadministration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#PROTON_PUMP_INHIBITOR_COADMINISTRATION (consulté le 2024-06-04)
16. **Komen Joris ; Pottegård Anton ; Hjemdahl Paul ; Mantel-Teeuwisse Aukje K ; Wettermark Björn ; Hellfritzsch Maja ; Hallas J ; Herings Ron ; Smits Lisa ; Forslund Thomas ; Klungel Olaf**, *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, proton pump inhibitors and gastrointestinal bleeds.*, Heart, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34340993
17. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (consulté le 2024-06-04)
18. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>resources*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/evidence (consulté le 2024-06-04)
19. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-06-04)
20. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Efficacy of Medication Regimens>Sequential Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#SEQUENTIAL_THERAPY (consulté le 2024-06-04)
21. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>History and Physical>History>Past Medical History (PMH)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-

16#PAST_MEDICAL_HISTORY__PMH (consulté le 2024-06-04)
22. **Hawkey Chris ; Avery Anthony ; Coupland Carol A. C. ; Crooks Colin ; Dumbleton Jennifer ; Hobbs F. D. Richard ; Kendrick Denise ; Moore Michael ; Morris Clive ; Rubin Gregory ; Smith Murray ; Stevenson Diane ; Mant David C. A. ; Ford Alexander C. ; Macdonald Thomas M. ; Bradburn Mike ; Klauza Claire A. ; Shone Angela ; Logan Richard F. A. ; Deeks Jonathan J. ; McColl Kenneth E. L. ; Goddard Andrew F. ; Stevens Richard ; Sami Sarned ; Haughney John ; Cupples Margaret E. ; Morar Monique ; O'Brien Wendy**, *Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01843-8
23. **error : authors is missing**, *Gastro-oesophageal reflux disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82 (consulté le 2025-01-28)
24. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm?q=Gastro-oesophageal%20reflux%20disease&c=suggested (consulté le 2024-06-04)
25. **NICE**, *Nice Guideline>Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management*, https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-gord (consulté le 2019-10-18)
26. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#PROMOTILITY_AGENTS (consulté le 2024-06-05)
27. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Gastro-oesophageal reflux disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/management-approach (consulté le 2024-12-09)
28. **BMJ Best Practice**, *Barrett's oesophagus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/466/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
29. **Sharma Prateek**, *Barrett Esophagus: A Review*, JAMA, 2022, https://doi.org/10.1001/jama.2022.13298| https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2795263/jama_sharma_2022_rv_220013_1660585212.14221.pdf
30. **Dynamed**, *Barrett Esophagus>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/barrett-esophagus#GUID-9D7F1E6A-9B20-4B80-AB1A-85591F06B8EF (consulté le 2024-07-03)
31. **NICE**, *Barrett's oesophagus and stage 1 oesophageal adenocarcinoma: monitoring and management*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng231 (consulté le 2023-02-08)
32. **BMJ Best Practice**, *Assessment of dyspepsia*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/769?q=Assessment%20of%20dyspepsia&c=suggested (consulté le 2024-07-11)
33. **Moayyedi Paul ; Lacy Brian E ; Andrews Christopher N ; Enns Robert A ; Howden Colin W ; Vakil Nimish**, *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia.*, Am J Gastroenterol, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631728
34. **BMJ Best Practice**, *Disorders of infant feeding>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/883/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-05)
35. **Prescrire Rédaction**, *Reflux gastro-œsophagien chez un nourrisson : des recommandations bienvenues pour éviter une surmédicalisation*, La Revue Prescrire, 2025
36. **Tighe M. P. ; Andrews E. ; Liddicoat I. ; Afzal N. A. ; Hayen A. ; Beattie R. M.**, *Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37635269
37. **Worst Pills Best Pills**, *Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors*, Worst Pills Best Pills, 2024
38. **Soliman Ahmed I. ; Wactawski-Wende Jean ; Millen Amy E. ; Gray Shelly L. ; Eaton Charles B. ; Hovey Kathleen M. ; Andrews Chris A. ; Shadyab Aladdin H. ; Haring Bernhard ; Saquib Nazmus ; Johnson Karen C. ; Allison Matthew ; Manson JoAnn E. ; LaMonte Michael J.**, *Proton Pump Inhibitor Use and Incident Cardiovascular Disease in Older Postmenopausal Women*, J Am Geriatr Soc, 2024, https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.19326
39. **Molano J. R. V.**, *Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk*, NEJM J Watch, 2023

40. **Northuis Carin A ; Bell Elizabeth J ; Lutsey Pamela L ; George Kristen M ; Gottesman Rebecca F ; Mosley Tom H ; Whitsel Eric A ; Lakshminarayan Kamakshi**, *Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.*, Neurology, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37558503
41. **Pourhadi Nelsan ; Janbek Janet ; Jensen-Dahm Christina ; Gasse Christiane ; Laursen Thomas Munk ; Waldemar Gunhild**, *Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study.*, Alzheimers Dement, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37795826
42. **Rédaction Prescrire**, *Surprescription d'IPP : mortalité et morbidité accrues*, La Revue Prescrire, 2025
43. **Prescrire Rédaction**, *IPP au long cours : surcroît de cancers gastriques et de récidives*, La Revue Prescrire, 2025
44. **DynaMed**, *Postpartum Hemorrage>Overview and Recommadations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/postpartum-hemorrhage (consulté le 2024-11-08)
45. **DynaMed**, *Induced Abortion*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/induced-abortion#GUID-E9FA26E0-3169-4E2D-875C-E149E47B68A5 (consulté le 2024-11-27)
46. **DynaMed**, *First Trimester Pregnancy Loss*, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/first-trimester-pregnancy-loss
47. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/management-approach (consulté le 2024-12-09)
48. **Dynamed**, *Labor Induction*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/labor-induction (consulté le 2023-11-11)
49. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#ANTACIDS (consulté le 2024-06-05)
50. **BMJ Best Practice**, *Irritable bowel syndrome*, BMJ Best Practice, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/122?q=Irritable%20bowel%20syndrome&c=
51. **Weerts Zsa Zsa R. M.**, *Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome*, Gastroenterology, 2020
52. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Prikkelbaredarmsyndroom*, NHG-Standaard, 2022
53. **Madisch Ahmed**, *Menthacarin, a Proprietary Peppermint Oil and Caraway Oil Combination, Improves Multiple Complaints in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Dig Dis, 2022
54. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-05)
55. **Dynamed**, *Abdominal Bloating and Excessive Gas - Approach to the Patient>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/abdominal-bloating-and-excessive-gas-approach-to-the-patient#TOPIC_QQS_3WV_LSB (consulté le 2024-06-05)
56. **DynaMed**, *Gallstones>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gallstones#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-03-12)
57. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/prevention (consulté le 2024-06-05)
58. **BMJ Best Practice**, *Primary biliary cholangitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/344/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-05)
59. **DynaMed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Medications>Ursodeoxycholic Acid (UDCA, Ursodiol)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL_ (consulté le 2024-10-08)
60. **Dynamed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Conservative Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL (consulté le 2024-06-05)
61. **BMJ Best Practice**, *Primary Sclerosing Cholangitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/847/management-approach (consulté le 2024-12-09)
62. **Saffioti Francesca ; Gurusamy Kurinchi Selvan ; Hawkins Neil ; Toon Clare D ; Tsochatzis Emmanuel ;**

Davidson Brian R ; Thorburn Douglas, *Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis: an attempted network meta-analysis.*., Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417463
63. **BMJ Best Practice**, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/800/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-06)
64. **EMA**, *Silybi mariani fructus - herbal medicinal product*, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/silybi-mariani-fructus (consulté le 2024-12-09)
65. **DynaMed**, *Nausea and Vomiting in Adults>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/nausea-and-vomiting-in-adults (consulté le 2024-01-05)
66. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in children*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/794/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
67. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in adults*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/treatment-algorithm (consulté le 2022-05-09)
68. **Fedorowicz Zbys ; Jagannath Vanitha A ; Carter Ben**, *Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents.*., Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901699
69. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in adults>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/management-recommendations (consulté le 2024-12-09)
70. **DynaMed**, *Rotavirus Gastroenteritis>Management>Medications>Antiemetics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rotavirus-gastroenteritis#ANTIEMETICS (consulté le 2023-10-26)
71. **Dynamed**, *Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Adults>Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting>Recommendations From Professional Organizations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/postoperative-nausea-and-vomiting-ponv-in-adults#RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-06-06)
72. **error : authors is missing**, *Postoperatieve pijn*, 2024, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/postoperatieve_pijn/startpagina_-_postoperatieve_pijn.html
73. **Dynamed**, *Nausea and Vomiting in Palliative Care Patients>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nausea-and-vomiting-in-palliative-care-patients#GUID-F5873975-E7C1-4944-8313-FB753C60B735 (consulté le 2024-06-06)
74. **Dynamed**, *Oral and Gastrointestinal Toxicities of Chemotherapeutic Agents>Nausea and Vomiting>Management of Nausea and Vomiting>Recommendations for Prophylactic Antiemetics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-and-gastrointestinal-toxicities-of-chemotherapeutic-agents#RECOMMENDATIONS_FOR_PROPHYLACTIC_ANTIEMETICS (consulté le 2024-06-06)
75. **Dynamed**, *Breastfeeding>Management of Problems>Low Milk Volume>Effects of Medications and Supplements*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/breastfeeding#LOW_MILK_VOLUME (consulté le 2024-06-06)
76. **Rédaction Prescrire**, *Dompéridone, métoclopramide et autres neuroleptiques à visée antiémétique : syndromes parkinsoniens*, La Revue Prescrire, 2024
77. **DynaMed**, *Domperidone>Toxicology>Clinical Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/domperidone#GUID-2FE127B7-F4DE-4592-93D9-785F8D6C382C (consulté le 2024-12-16)
78. **Martindale**, *Domperidone*, https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close (consulté le 2024-12-16)
79. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Rectaal bloedverlies*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rectaal-bloedverlies (consulté le 2024-05-01)
80. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach (consulté le 2024-12-09)
81. **Every-Palmer S. ; Newton-Howes G. ; Clarke M. J.**, *Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28116777

82. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard-Obstipatie*, NHG-Standaard, 2010
83. **BMJ Best Practice**, *Constipation*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach (consulté le 2025-07-08)
84. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2025-10-23)
85. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-06)
86. **Dynamed**, *Management of Constipation in Older Adults>Recommendations From Professional Organizations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-constipation-in-older-adults#GUID-11F5DB83-4D46-445D-A112-AA37EB3229EA (consulté le 2024-06-10)
87. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard-Acute diarree* (consulté le 2024-05-01)
88. **BMJ Best Practice**, *Toxic colitis and toxic megacolon>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/879/aetiology (consulté le 2024-06-10)
89. **BMJ Best Practice**, *Assessment of chronic diarrhoea*, BMJ Best Practice, 2023
90. **BMJ Best Practice**, *Carcinoid syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/296/management-approach (consulté le 2024-06-10)
91. **Dynamed**, *Probiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/probiotics (consulté le 2024-06-10)
92. **Dynamed**, *Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril*, Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril (consulté le 2024-06-10)
93. **Dynamed**, *Management of Acute Diarrhea in Children>Adjunctive Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-acute-diarrhea-in-children#RACECADOTRIL (consulté le 2024-06-10)
94. **Liang Yi ; Zhang Lingli ; Zeng Linan ; Gordon Morris ; Wen Jin**, *Racecadotril for acute diarrhoea in children.*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31858591
95. **BMJ Best practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/management-approach (consulté le 2024-06-10)
96. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-10)
97. **DynaMed**, *Ulcerative Colitis in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/ulcerative-colitis-in-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-09-30)
98. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/emergingtxs (consulté le 2024-06-10)
99. **Dolinger Michael ; Torres Joana ; Vermeire Severine**, *Crohn's disease*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623025862?via%3Dihub
100. **BMJ Best practice**, *Crohn's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/treatment-algorithm?q=Crohn%27s%20disease&c=suggested (consulté le 2024-06-10)
101. **Dynamed**, *Crohn Disease in Children>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/crohn-disease-in-children#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-06-10)
102. **DynaMed**, *Crohn Disease in Adults>Management>Induction of Remission for Crohn Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/crohn-disease-in-adults#GUID-32FA9C2D-9A35-4D95-8FCD-06B67C71C7C9 (consulté le 2024-03-25)
103. **BMJ Best Practice**, *Crohn's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/emergingtxs (consulté le 2024-06-10)
104. **BMJ Best Practice**, *Eosinophilic oesophagitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1304/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-10)

105. **BMJ Best Practice**, *Haemorrhoids*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/181/management-approach (consulté le 2024-09-27)
106. **Perera Nirmal ; Liolitsa Danae ; Iype Satheesh ; Croxford Anna ; Yassin Muhammed ; Lang Peter ; Ukaegbu Obioha ; van Issum Christopher**, *Phlebotonics for haemorrhoids.*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895941
107. **BMJ Best Practice**, *Anal fissure*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/563/treatment-algorithm?q=Anal%20fissure&c=suggested (consulté le 2023-12-22)

4. Système respiratoire

4.1. Asthme et BPCO
4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.1. Asthme et BPCO

Les anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme sont abordés aux chapitres *12.3.2.2.*, *12.3.2.7.8.* et *12.4.3.*. Les anticorps monoclonaux utilisés dans la BPCO sont abordés au chapitre *12.3.2.2.2.* et en *12.3.2.2.3.*.
Pour les les corticostéroïdes systémiques, *voir 5.5.*.

Positionnement

- *Bronchiolite et wheezing chez les jeunes enfants*
  - Chez les enfants en dessous de l'âge de 1 an, un épisode aigu de wheezing et de toux est souvent dû à une bronchiolite provoquée par une infection, par exemple par le virus respiratoire syncytial (VRS). La vaccination des femmes enceintes ainsi que l'administration de nirsévimab aux nourrissons sont des stratégies de prévention efficaces (*voir respectivement 12.1.1.18.*, *Folia de janvier 2024*, et *11.4.2.*, *Folia d'août 2024*). Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien[1] , avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque[2] et aux symptômes d'alarme d'un épuisement[3] nécessitant le renvoi vers un service d'urgences.[4] Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [*voir Folia d'octobre 2016*].[5]
  - Chez les enfants de moins de 5 ans présentant un épisode aigu de wheezing qui n'est pas du à une bronchiolite, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un bèta$_2$-mimétique à courte durée d'action est utilisé.[6] [7] En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de symptômes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose [*voir Folia de février 2017*].[6]
- *Asthme*
  - Des informations détaillées sur la prise en charge de l'asthme peuvent être obtenues dans les recommandations de "GINA" (*Global Initiative for Asthma*, *www.ginasthma.com*).
  - Vaccinations recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS):
    - Vaccination contre l'influenza chez les enfants à partir de 6 mois et les adultes présentant un asthme sévère (*voir 12.1.1.5.*).
    - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (*voir 12.1.2.6.*).
    - Vaccination contre la COVID-19 (*voir 12.1.1.16.*).
    - Vaccination contre le VRS chez les adultes à partir de 60 ans avec de l'asthme (*voir 12.1.1.18.*).
  - **Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.**
    - Certains médicaments peuvent détériorer l'asthme ou diminuer l'efficacité du traitement de l'asthme (notamment les bèta-bloquants).
    - Selon les guidelines, toute personne ayant un asthme confirmé doit disposer d'un inhalateur pouvant être utilisé « à la demande » en cas de symptômes.[8] Il peut s'agir d'une association de CSI + LABA à action rapide (formotérol), d'un CSI et un SABA utilisés simultanément, ou d'un SABA éventuellement associé à un SAMA.[8] [9] [10]
    - Les bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA) peuvent être utilisés quand les symptômes l'exigent (à la demande). L'utilisation d'un SABA en monothérapie est associée à un risque accru d'exacerbation. Pour cette raison, il doit toujours être associé à un CSI, également à la demande ou en traitement de fond quotidien selon le degré de sévérité de l'asthme.[8] [9] [10] , voir aussi les *Folia de novembre 2025*.

- Les β_2-mimétiques inhalés ont une place à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort (c-à-d. 10 à 15 minutes avant l'effort pour les courtes durée d'action, et 30 minutes avant pour les longues durée d'action formotérol et salmétérol).[11] [12] Ils ont une place en cas de crise asthmatique.[13] Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.[14]
- Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans avec un asthme à risque d'exacerbation, l'utlilisation d'une association d'un CSI + LABA à action rapide (formoterol) 'à la demande' est une alternative étayée à l'utilisation continue de CSI, en association avec un SABA 'à la demande'.[15] [16] Les résultats sont cliniquement équivalents sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie.[17] [18] L'utilisation chez des enfants plus jeunes est moins bien étayée.
- Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) sont utilisés en complément des SABA en cas de crise d'asthme chez un patient sous CSI.[8] [19] [10] [20] Certains guidelines ne les recommandent plus dans le traitement de l'asthme.[21] [22] [9]
- Des corticostéroïdes à usage systémique sont indiqués en cas d'exacerbation sévère, à dose suffisamment élevée: chez l'adulte 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant environ 7 jours.[21] Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux bèta$_2$-mimétiques, de débit expiratoire de pointe inférieur à 33% de la valeur prédite normale et/ou de saturation en oxygène inférieure à 92% à l'air ambiant.[23]
- **Asthme d'effort:** les bèta$_2$-mimétiques inhalés ont une place à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort (c-à-d. 10 à 15 minutes avant l'effort pour les courtes durée d'action, et 30 minutes avant pour les longues durée d'action formotérol et salmétérol).[11] [12] Ils ont une place en cas de crise asthmatique.[13] [14]

- **Traitement d'entretien de l'asthme** (*voir aussi Folia de septembre 2020*).
  - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien de l'asthme.[24] [25]
  - Chez les patients présentant un asthme léger, certains guidelines recommandent l'utilisation « à la demande » d'une association de corticostéroïde inhalé (CSI) + LABA à action rapide (formotérol), un traitement parfois désigné sous le nom d'*Anti-Inflammatory Reliever therapy* (thérapie AIR).[8] [9] [10] Une alternative est l'utilisation d'un CSI comme traitement d'entretien, complété par un SABA à la demande en cas de symptômes. Certains guidelines mentionnent également comme possibilité l'utilisation d'un SABA et d'un CSI l'un après l'autre à la demande, donc uniquement en cas de symptômes.[8] [9] [10]
  - En cas de contrôle insuffisant de l'asthme, on peut passer d'une « AIR-thérapie » à une Maintenance and Reliever Therapy (MART), qui consiste en l'utilisation d'une association CSI + LABA à action rapide (formotérol), aussi bien comme traitement d'entretien que comme traitement en cas de symptômes. Chez les patients qui utilisent un CSI et un SABA à la demande, on peut passer à une utilisation quotidienne de CSI comme traitement de fond, combinée à l'utilisation d'un SABA (et éventuellement d'un CSI) en cas de symptômes. Si le contrôle de l'asthme reste insuffisant avec un traitement quotidien par CSI, un LABA peut être ajouté comme traitement d'entretien.[8] [9] [10]
  - Le traitement d'entretien est adapté au cas par cas, en fonction du contrôle des symptômes. Avant toute majoration de traitement, il faut vérifier si le patient est exposé à des facteurs d'aggravation et s'il utilise correctement son traitement (observance, technique d'inhalation, dosage).[21] [19]
  - L'administration par inhalation de corticostéroïdes permet d'obtenir un effet favorable tout en évitant en grande partie les effets indésirables qui surviennent lors d'une administration systémique.[13] Quel que soit le degré de sévérité de l'asthme, le plus grand bénéfice est en général déjà obtenu avec des doses faibles de CSI.[26] À doses plus élevées, les CSI ont été associés à un risque accru d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'arythmie, d'embolie pulmonaire et de pneumonie (voir aussi les *Folia de mai 2025*)
  - Un bèta$_2$-mimétique inhalé à longue durée d'action (LABA: formotérol ou salmétérol) peut être associé au CSI chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans (ou exceptionnellement plus

jeunes) en cas de contrôle insuffisant dans l'asthme modéré et sévère.[13] Il est formellement contre-indiqué d'utiliser des LABA en monothérapie (c.-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.[21] [8] Des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.[27]
    - Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager de diminuer la dose du traitement combiné.[21] L'arrêt complet d'un CSI n'est pas conseillé. La décision de diminuer ou arrêter le LABA dépend du schéma de traitement du patient.[25] [9]
    - Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes en monothérapie peuvent être une alternative dans les cas légers, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, mais leur effet est moins prononcé, et ils exposent à un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves (*voir Folia d'août 2021*).[28] Dans l'asthme plus sévère et en cas de réponse insuffisante aux CSI, ils peuvent y être associés et constituent une alternative à l'association d'un LABA à un CSI.[21] L'association d'un CSI et d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (ARLT) est moins efficace que l'association d'un CSI + LABA.[8]
    - Le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), est proposé comme traitement adjuvant (trithérapie CSI + LABA + LAMA) comme alternative à l'augmentation de la dose de CSI + LABA chez les patients adultes (et exceptionnellement les enfants à partir de 6 ans)[24] atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées.[9] [8] [21] [19] Le glycopyrronium (un autre LAMA) en association fixe CSI + LABA + LAMA a aussi l'indication asthme chez l'adulte uniquement selon le RCP. L'ajout d'un LAMA pourrait diminuer le risque d'exacerbations, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie ou la mortalité.[29] [8]
    - La théophylline est parfois utilisée comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère, mais son efficacité est limitée et il a une marge thérapeutique-toxique étroite.[21]
    - La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients adultes souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, on a observé un effet limité de l'azithromycine sur le nombre d'exacerbations. Un tel traitement doit être effectué de manière très restrictive et doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.[30]
    - L'omalizumab a comme indication selon le RCP le traitement des patients présentant un asthme allergique sévère avec hypersensibilité IgE-dépendante avérée et avec exacerbations sévères, qui ne répond pas à un traitement de fond classique à forte dose[21] [*voir 12.4.3.*].
    - Le benralizumab, le dupilumab, le mépolizumab et le reslizumab ont comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère avec un taux élevé d'éosinophiles chez les patients avec exacerbations sévères qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à forte dose[31] [*voir 12.3.2.2.*].
    - Le tézépelumab a comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère qui ne répond pas à un traitement d'entretien classique à forte dose [*voir 12.3.2.7.8.*].
- *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*
    - Des informations détaillées sur la prise en charge de la BPCO peuvent être trouvées dans les recommandations "GOLD" (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *www.goldcopd.org*).
    - Vaccinations recommandées par le CSS:
        - Vaccination contre l'influenza (*voir 12.1.1.5.*).
        - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (*voir 12.1.2.6.*).
        - Vaccination contre la COVID-19 (*voir 12.1.1.16.*).
        - Vaccination contre le VRS chez les adultes à partir de 60 ans avec BPCO (*voir 12.1.1.18.*).
    - L'arrêt du tabagisme empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO.[32]
    - Certaines données suggèrent un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire avec le

traitement médicamenteux de la BPCO, mais les patients concernés ne sont pas clairement identifiés. Le traitement médicamenteux améliore la qualité de vie et réduit le risque d'exacerbations.[32]

- Selon divers guidelines, la revalidation pulmonaire doit être proposée aux patients atteints de BPCO: des données indiquent une légère amélioration de la dyspnée, la condition physique et la qualité de vie.[33 34 35]
- **Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO.**
  - Les bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) sont recommandés dans les formes légères de BPCO lorsque les symptômes l'exigent (à la demande), en monothérapie ou en association.[33]
  - Les bèta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont recommandés comme traitement d'entretien chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations. Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement, entre autres en fonction du profil d'effets indésirables. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.[34 33]
  - Dans la BPCO, les LABA ne doivent pas être systématiquement utilisés en association à un corticostéroïde inhalé (CSI), contrairement à ce qui est établi dans l'asthme.[34]
  - Les effets de l'ajout d'un CSI sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire sont plus faibles dans la BPCO que dans l'asthme.[36 37 32] Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie.[32]
  - Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire. Si aucune amélioration n'est constatée après plusieurs mois de traitement par les CSI, il est conseillé d'arrêter ce traitement.[37 32 38]
  - Si une monothérapie est insuffisante pour contrôler les symptômes, ou en cas d'exacerbations, les guidelines conseillent une association LABA + LAMA.[32 37 38] Certaines données montrent une supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA[39 40] [*voir Folia de mars 2024*]. Les associations CSI + LABA exposent à un risque de pneumonies. La possibilité d'associer un CSI à un LAMA n'a pas fait l'objet d'études.[33]
  - Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines[32 37] chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations en cas d'éosinophilie, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI). Dans ce groupe, on observe une légère diminution des exacerbations et un léger bénéfice sur la qualité de vie[41] , mais aussi une augmentation du risque de pneumonie. Certains guidelines déconseillent l'utilisation de la trithérapie chez les patients sans éosinophilie, compte tenu de son effect limité et du risque accru de pneumonie.[32 37]
  - Le dupilumab a comme indication dans le RCP le traitement des adultes atteints de BPCO avec éosinophilie insuffisamment contrôlés sous trithérapie [*voir 12.3.2.2.2.*].
  - Le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.[32]
  - Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité.[32] Un traitement continu par macrolides (l'azithromycine bénéficiant des preuves les plus solides) peut réduire le risque d'exacerbations chez des personnes avec exacerbations persistantes malgré un traitement optimal par inhalateurs. Selon les recommandations, un macrolide n'est indiqué que chez les non-fumeurs. Il est recommandé chez les personnes sous LABA + LAMA ayant un taux d'éosinophiles inférieur à 100/µL. En cas d'éosinophilie supérieure, un traitement par CSI est préférable. Si cependant des exacerbations surviennent malgré une triple thérapie CSI + LABA + LAMA, un traitement par macrolide peut également être envisagé dans ce groupe de patients.[32 37] Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.[32] Il n'y a pas de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité[42 43] . Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice.[32]
  - Une oxygénothérapie en ambulatoire peut être envisagée chez les patients présentant une

hypoxémie.[44]
    - L'usage d'opioïdes à faible dose (*off label*) est proposé chez des patients palliatifs présentant une dyspnée sévère sur base de quelques études, mais les données sont contradictoires.[33 45 46] Une augmentation de la mortalité a été observée en cas d'utilisation de doses élevées.[47]
- **Traitement des exacerbations de BPCO.**[37 48]
    - En cas d'exacerbation, un bêtabèta2-mimétique à courte durée d'action (SABA) est instauré[48]) ou les doses du SABA sont augmentées. Les SABA agissent plus rapidement que les SAMA.[48]
    - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique *(voir 5.5.*) sont indiqués à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours[48]).[37]
    - Le guide BAPCOC précise que la décision d'ajouter des antibiotiques dépendra de la sévérité de l'exacerbation et de son caractère infectieux bactérien (dyspnée, fièvre, quantité et couleur des expectorations, valeur de CRP, infiltrat à la radiographie…), de la gravité de l'affection chronique et des caractéristiques du patient [*voir aussi 11.5.2.8.* et BAPCOC].[49 37 48]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'asthme et la BPCO est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). Les recommandations pour les patients âgés sont basées sur des extrapolations d'études réalisées chez des adultes plus jeunes. Les études spécifiques à la personne âgée sont limitées.
- Etant donné leur plus grande vulnérabilité, les patients âgés sont une population cible pour la vaccination contre l'influenza, les pneumocoques, le COVID-19 et le VRS (voir la *rubrique "Positionnement"*). Les données cliniques concernant la protection réelle dans ces groupes sont cependant très limitées.
- Le choix du traitement doit tenir compte des comorbidités, des interactions médicamenteuses et du risque d'effets indésirables.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
    - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
    - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de l'asthme et la BPCO chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 5.5.*.

Administration et posologie

- En ce qui concerne les médicaments inhalés dans l'asthme et la BPCO, différentes formes d'administration sont disponibles. Il convient d'être particulièrement attentif aux caractéristiques des dispositifs d'administration, à leur compatibilité avec la chambre d'expansion, à la technique d'inhalation ainsi qu'au nettoyage du matériel réutilisable. Il est souhaitable de vérifier régulièrement la technique d'inhalation, en particulier chez les personnes âgées et les enfants. Une démonstration avec un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et des conseils sur la façon de traiter les exacerbations réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30% [*voir Folia de janvier 2020*]. (films d'instruction via *https://belgianrespiratorysociety.be/fr/inhalation-videos*).

- Dans le cadre de la prise en charge de l'asthme et de la BPCO, un entretien de Bon Usage des Médicaments peut être réalisé par le pharmacien, à la demande du patient, du médecin ou du pharmacien [*voir Folia de septembre 2024*].
- *Solution ou suspension pour inhalation en flacon pressurisé*
  - Il s'agit d'une solution ou suspension pour inhalation, dans un flacon pressurisé muni d'une valve doseuse. Un aérosol est créé par nébulisation, grâce à la libération d'un gaz propulseur ou à une énergie mécanique (Respimat®).
  - Certains systèmes sont équipés d'une valve doseuse déclenchée par la respiration (Autohaler®, K-haler®).
  - L'ajout d'une chambre d'expansion à un aérosol doseur a l'avantage de requérir moins de synchronisation entre le moment de libération de la dose et celui de l'inhalation et diminue la déposition oropharyngée. Il est recommandé de nettoyer les chambres d'expansion en plastique ou en métal à l'aide d'un détergent, initialement et ensuite chaque semaine; il est préférable de ne pas essuyer les chambres d'expansion en plastique et de les laisser sécher à l'air afin de minimaliser la présence d'électricité statique sur leurs parois.
  - Chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez certaines personnes âgées, tout médicament à inhaler devrait être administré avec un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion. Chez les enfants de moins de 4 ans, on utilise généralement aussi un masque. Certaines chambres d'expansion émettent un signal auditif lorsque l'usage est correct.
- *Poudre à inhaler*
  - Il s'agit d'une poudre dans un inhalateur. La poudre à inhaler est parfois répartie dans des capsules ou dans une cartouche adaptée à l'inhalateur. L'aérosol est généré par une dispersion, ce qui nécessite une force d'inhalation suffisamment puissante.
  - Cette forme permet de séparer le moment de libération de la dose de celui de l'inhalation.
  - Chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients avec une capacité à inhaler fortement diminuée, la poudre à inhaler n'est pas conseillée. Chez les autres patients, la poudre à inhaler est une bonne alternative aux aérosols doseurs combinés à une chambre d'expansion.
- Les gaz propulseurs utilisés dans les solutions ou suspensions pour inhalation contribuent à l'effet de serre [*voir Folia de juin 2023*]. Le plus nocif est le gaz HFA 227ea (équivalent à > 20 kg CO2/inhalateur), suivi par le gaz HFA 134a (1-20 kg CO2/inhalateur). Le gaz HFO-1234ze(E) a l'impact le plus faible [*voir Folia d'avril 2026*]. Dans notre Répertoire, les aérosols doseurs contenant du gaz HFA sont indiqués par la mention "HFA" au niveau de la spécialité. Les dispositifs qui libèrent l'aérosol de façon mécanique (Respimat®) ainsi que les inhalateurs à poudre ne contiennent pas de gaz propulseur. Le choix du type de dispositif se fait en fonction des caractéristiques du patient. Si c'est approprié pour le patient, un inhalateur à poudre ou un aérosol doseur sans gaz propulseur sont plus écologiques.
- *Solution ou suspension pour nébuliseur*
  - La déposition pulmonaire est plus faible avec le nébuliseur qu'avec l'aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion; l'utilisation chronique d'un nébuliseur est seulement indiquée lorsque l'usage correct d'un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion n'est pas possible.
  - Pour obtenir une nébulisation efficace, il est préférable d'utiliser un volume total de 3 à 4 ml, éventuellement en diluant avec une solution saline physiologique et un nébuliseur validé.
  - Il est important que les bronchodilatateurs entrent le moins possible en contact avec les yeux, vu le risque de crise de glaucome chez des patients atteints d'un glaucome à angle fermé. Dans ce cas, l'utilisation d'un embout buccal est préférable au masque.
  - Les nébuliseurs provoquent un risque de dissémination de pathogènes. Il est important de nettoyer le nébuliseur pour minimiser le risque de contamination par des pathogènes tels que le Pseudomonas.

4.1.1. Bèta$_2$-mimétiques

L'effet des bèta$_2$-mimétiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet

relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par stimulation des récepteurs bèta$_2$. On distingue les bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta$_2$-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les bèta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta$_2$-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol).

Positionnement

- *Asthme*
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1*.
  - Les bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA) peuvent être utilisés quand les symptômes l'exigent (à la demande). L'utilisation d'un SABA en monothérapie est associée à un risque accru d'exacerbation. Pour cette raison, il doit toujours être associé à un CSI, également à la demande ou en traitement de fond quotidien selon le degré de sévérité de l'asthme.[8 9 10], *voir aussi Folia de novembre 2025*.
  - Dans l'asthme, les bèta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA) sont toujours utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI)[50] : des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.[27]
  - Pour les patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations, l'association d'un CSI + LABA à action rapide (formotérol) quand les symptômes le justifient (à la demande) est un traitement efficace et sûr (stratégie AIR).[51 27]
  - En cas d'asthme modéré à sévère, un traitement d'entretien est instauré à base d'un CSI ou d'un CSI + LABA. On peut opter d'utiliser l'association CSI + LABA à action rapide (formotérol) à la fois comme traitement d'entretien et comme traitement "à la demande" en cas de symptômes (stratégie MART).[50 51]
  - Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi des LABA chez les enfants, surtout de moins de 12 ans, sont plus limitées que chez les adultes. Par conséquent, l'évaluation de la balance bénéfice-risque est plus difficile.
- *Asthme d'effort:*
  - Les bèta$_2$-mimétiques inhalés ont une place à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort (c-à-d. 10 à 15 minutes avant l'effort pour les bèta2-mimétiques à courte durée d'action, et 30 minutes avant l'effort pour les bèta2-mimétiques à longue durée d'action (formotérol et salmétérol)).[11 12]
- *Wheezing chez l'enfant:*
  - Chez les enfants de moins de 5 ans présentant un épisode aigu de wheezing qui n'est pas dû à une bronchiolite, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un bèta$_2$-mimétique à courte durée d'action est utilisé.[6 7] En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de symptômes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose [*voir Folia de février 2017*].[6]
- *BPCO***:** concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1*.
  - Les bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) sont recommandés dans les formes légères de BPCO lorsque les symptômes l'exigent (à la demande), en monothérapie ou en association.[33]
  - Les bèta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont recommandés comme traitement d'entretien chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations. Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement, notamment en fonction du profil d'effets indésirables. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.[34 33]
  - Si une monothérapie est insuffisante pour contrôler les symptômes, ou en cas d'exacerbations, les guidelines recommandent une association LABA + LAMA.[32 37 38] Certaines données montrent une supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA[39 40] [*voir Folia de mars 2024*]. Les associations CSI + LABA exposent à un risque de pneumonies.[33]
  - Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines[32 37 38] chez les patients

présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations en cas d'éosinophilie, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI). Dans ce groupe, on observe une légère diminution des exacerbations et un léger bénéfice sur la qualité de vie[41] , mais aussi une augmentation du risque de pneumonie. Certains guidelines déconseillent l'utilisation de la trithérapie chez les patients sans éosinophilie, compte tenu de son effet limité et du risque accru de pneumonie.[32 37]

- En ce qui concerne l'usage des bèta$_2$-mimétiques comme tocolytiques, *voir 6.4.2*.
- Aucun guideline ne propose de 1er choix parmi les différents bèta$_2$-mimétiques.

Indications (synthèse du RCP)

- bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action: traitement à la demande de l'asthme et de la BPCO, et prévention et traitement de l'asthme d'effort ou des symptômes asthmatiques causés par l'exposition à des allergènes.
- Formotérol et salmétérol: aussi prévention de l'asthme d'effort.
- Formotérol, salmétérol et vilantérol: traitement d'entretien de l'asthme (en association avec des CSI) et de la BPCO, suivant un schéma fixe.
- Formotérol (+ CSI ,voir rubrique *"Positionnement"*): aussi traitement d'appoint dans l'asthme (à la demande).
- Indacatérol et olodatérol: uniquement traitement d'entretien de la BPCO.
- Salbutamol injectable: tocolyse et état de mal asthmatique.

Contre-indications

- Pour les contre-indications du salbutamol utilisé comme tocolytique par voie intraveineuse: *voir 6.4.2*.

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements.
- Palpitations, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, arythmies (rare).
- Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
- Rarement: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire.
- Pour les effets indésirables du salbutamol utilisé comme tocolytique, *voir 6.4.2*.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les bèta$_2$-mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
    - Salbutamol, salmétérol et formotérol: les données sont nombreuses et rassurantes.
    - Indacatérol, olodatérol et vilantérol: les données sont limitées, et leur absorption systémique non négligeable (de l'ordre de 30%).
    - Fénotérol: les données sont limitées mais l'absorption systémique est faible.
  - L'effet relaxant des bèta$_2$-mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en raison du risque d'atonie utérine.

- En cas d'administration systémique ou d'abus des formes à inhaler proche de l'accouchement, il existe un risque de tachycardie, hypoglycémie ou tremblement chez le nouveau-né.
- En ce qui concerne l'usage des bèta$_2$-mimétiques dans le cadre de la tocolyse, *voir 6.4.2*.

- Allaitement
  - Les bèta$_2$-mimétiques ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel.
  - Le salbutamol est utilisé depuis longtemps chez les femmes allaitantes sans effet indésirable rapporté chez les enfants allaités.
  - Les données concernant les autres bèta$_2$-mimétiques sont très limitées, mais il est peu probables qu'ils puissent avoir un effet négatif sur l'enfant allaité.

Patients âgés

- Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
  - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
  - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Diminution de l'effet des bèta$_2$-mimétiques en cas d'association à des bèta-bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de bèta-bloquants sous forme de collyre (*voir 1.5.*).
- Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
- L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les bèta$_2$-mimétiques doivent être utilisés avec prudence.
- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.

Administration et posologie

- Les bèta$_2$-mimétiques sont le plus souvent administrés par inhalation (*voir 4.1.*).
- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

4.1.1.1. Bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

4.1.1.2. Bèta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

4.1.2. Anticholinergiques

L'effet des anticholinergiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par inhibition des récepteurs muscariniques. Ces médicaments ont également des effets anti-sécrétoires plus discrets.
On distingue les anticholinergiques à courte durée d'action (*short-acting muscarinic antagonists* ou SAMA: ipratropium) et les anticholinergiques à longue durée d'action (l*ong-acting muscarinic antagonists* ou LAMA: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium et uméclidinium).

Positionnement

- Les effets indésirables observés lors d'un traitement anticholinergique systémique (*voir Intro.6.2.3.*) sont en grande partie évités lors d'un traitement par inhalation.
- Asthme:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - Les SAMA peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des bèta$_2$-mimétiques à courte durée d'action[8 21 19] (*short-acting beta$_2$-agonists* ou SABA), ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA.[8] Les anticholinergiques agissent plus lentement que les bèta$_2$-mimétiques.[8]
  - Un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) est proposé comme traitement adjuvant (trithérapie CSI + LABA + LAMA), en alternative à l'augmentation de dose de CSI + LABA, chez les patients atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par LABA + CSI à dose modérée.[9 8 21 19] L'ajout d'un LAMA pourrait diminuer le risque d'exacerbations, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie ou la mortalité.[29 8] Seuls le glycopyrronium (chez l'adulte) et le tiotropium (chez l'adulte et exceptionnellement chez l'enfant à partir de 6 ans) ont cette indication dsans le RCP.
  - L'aclidinium et l'uméclidinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- BPCO:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - Les anticholinergiques inhalés sont surtout utilisés dans la BPCO. Ils peuvent être administrés en monothérapie ou exercer un effet complémentaire lorsqu'ils sont associés à des bèta$_2$-mimétiques.[32] Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.[32]
  - Glycopyrronium: *voir Folia de janvier 2019.*

Indications (synthèse du RCP)

- Anticholinergiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande).
- Anticholinergiques à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO.
- Tiotropium aussi comme traitement d'entretien dans l'asthme sévère (en association à un CSI + LABA).

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique. Les effets indésirables anticholinergiques sont notamment: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (*voir Intro.6.2.3.*).
- La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus aux LAMA reste controversée mais les données

récentes sont rassurantes; néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement ou lors d'augmentation de dose.[52]
- Rarement: bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les anticholinergiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
- Allaitement
  - Le passage des anticholinergiques au niveau plasmatique chez la mère ainsi que l'absorption digestive par l'enfant sont très faibles. Le risque d'effet indésirable chez l'enfant est peu probable.

Patients âgés

- *Voir 4.1.*>Positionnement>Patients âgés.
- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets anticholinergiques. Une réduction de dose peut être nécessaire.
- Prudence chez les personnes âgées avec affection cardiovasculaire instable, glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate prononcée ou rétention urinaire due à une obstruction au niveau du col vésical.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
  - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion.
  - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- L'uméclidinium est un substrat du CYP2D6 et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Eviter le contact avec les yeux: risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou sensation désagréable au niveau des yeux, troubles visuels et œdème de la cornée.
- Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques pouvant être fatales, insuffisance cardiaque sévère), les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Prudence en cas d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction vésicale ou de glaucome à angle fermé.

Administration et posologie

- *Voir 4.1.* en ce qui concerne les formes destinées à l'inhalation.

4.1.2.1. Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)

4.1.2.2. Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)

4.1.3. Bèta$_2$-mimétique + anticholinergique

Positionnement

- Asthme
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - L'association d'un bèta$_2$-mimétique à courte durée d'action (SABA) et d'un anticholinergique à courte durée d'action (SAMA) est utilisée « à la demande » en cas de symptômes ou d'exacerbation.
- BPCO
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - Si une monothérapie est insuffisante pour contrôler les symptômes, ou en cas d'exacerbations, les guidelines recommandent une association LABA + LAMA comme traitement d'entretien.

Indications (synthèse du RCP)

- Associations à courte durée d'action: à la demande en cas d'asthme et de BPCO.
- Associations à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO suivant un schéma fixe.

Contre-indications

- Pour les contre-indications du salbutamol utilisé comme tocolytique par voie intraveineuse: *voir 6.4.2.*

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
- Bèta$_2$-mimétiques:
  - Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements.
  - Palpitations, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, arythmies (rare).
  - Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
  - Rare: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire.
- Anticholinergiques
  - Les effets indésirables anticholinergiques sont notamment: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (*voir Intro.6.2.3.*).
  - La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus aux LAMA reste controversée mais les données récentes sont rassurantes; néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement ou lors d'augmentation de dose.[52]
  - Rare: bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant

pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
    - Tant pour les bèta$_2$-mimétiques que pour les anticholinergiques, les données n'indiquent pas de risque de toxicité. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
        - Salbutamol, salmétérol et formotérol: les données sont nombreuses et rassurantes.
        - Indacatérol, olodatérol et vilantérol: les données sont plus limitées, et leur absorption systémique non négligeable (de l'ordre de 30%).
        - Fénotérol: les données sont limitées mais l'absorption systémique est faible.
    - L'effet relaxant des bèta$_2$-mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en raison du risque d'atonie utérine.
    - En cas d'administration systémique ou d'abus des formes inhalées de bèta$_2$-mimétiques peu avant l'accouchement, il existe un risque de tachycardie, hypoglycémie ou tremblement chez le nouveau-né.
    - En ce qui concerne l'usage des bèta2-mimétiques dans le cadre de la to-colyse, *voir 6.4.2.*.
- Allaitement:
    - Les bèta$_2$-mimétiques ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel.
    - Le salbutamol est utilisé depuis longtemps chez les femmes allaitantes sans ef-fet indésirable rapporté chez les enfants allaités.
    - Les données concernant les autres β_2-mimétiques sont très limitées, mais il est peu probable qu'ils puissent avoir un effet négatif sur l'enfant allaité.
    - Le passage des anticholinergiques au niveau plasmatique chez la mère ainsi que l'absorption digestive par l'enfant sont très faibles. Le risque d'effet indésirable chez l'enfant est peu probable.

Patients âgés

- Anticholinergiques
    - Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets anticholinergiques. Une réduction de dose peut être nécessaire.
    - Prudence chez les personnes âgées avec affection cardiovasculaire instable, glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate prononcée ou rétention urinaire due à une obstruction au niveau du col vésical.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
    - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
    - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Bèta$_2$-mimétiques
    - Diminution de l'effet des bèta$_2$-mimétiques en cas d'association à des bèta-bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de bèta-bloquants sous forme de collyre (*voir 1.5.*).
    - Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une

hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
    - L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
    - Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Anticholinergiques
    - Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
    - L'uméclidinium est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Éviter le contact avec les yeux: risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou sensation désagréable au niveau des yeux, troubles visuels et œdème de la cornée.
- Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques pouvant être fatales, insuffisance cardiaque sévère), les bêta$_2$-mimétiques et les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique *"Effets indésirables"*).
- Prudence en cas d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction vésicale ou de glaucome à angle fermé.

4.1.4. Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Les corticostéroïdes inhalés agissent surtout par leur effet anti-inflammatoire, et sont particulièrement efficaces sur l'inflammation de type éosinophilique des voies respiratoires observée dans l'asthme et dans certaines formes de BPCO.

Positionnement

- Asthme:
    - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
    - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien.[50]
    - L'administration systémique de corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire en cas de crise d'asthme sévère ou d'asthme sévère.[53]
- BPCO:
    - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
    - L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints de BPCO avec des exacerbations fréquentes.[34] Selon les recommandations GOLD ils jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique et en cas d'éosinophilie sanguine ⩾ 300/ul.[54 34]
    - L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.[55]
- Certains dispositifs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.[56]
- Laryngite sous-glottique aiguë (faux croup): la nébulisation de corticostéroïdes a une place établie dans les formes sévères (en combinaison avec d'autres mesures); pour les formes plus légères, une administration orale de corticostéroïdes est proposée.[57 58]

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien.
- BPCO: traitement d'entretien de certaines formes sévères de BPCO.

Contre-indications

- Tuberculose pulmonaire.

Effets indésirables

- Effets indésirables systémiques (*voir 5.5.*), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses journalières de 800 µg de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu. Chez l'adulte, une augmentation du risque fracturaire est possible.
- Enrouement, pharyngite et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
- Risque accru de pneumonie en cas d'utilisation dans la BPCO.[32]
- Risque d'infection à mycobactéries.
- À fortes doses: risque accru d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'arythmie, d'embolie pulmonaire et de pneumonie (rare, *voir Folia de mai 2025*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Les données d'utilisation des *corticostéroïdes inhalés* pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes.
- Allaitement
  - Les corticostéroïdes inhalés sont très peu absorbés au niveau systémique, et donc très peu excrétés dans le lait maternel. Il est peu probable que leur utilisation pendant l'allaitement soit néfaste pour l'enfant.

Patients âgés

- *Voir 4.1.*>Positionnement>Patients âgés.
- Risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
  - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
  - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et exposent à un risque d'effets systémiques (notamment syndrome de Cushing) lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres l'association de fluticasone et du ritonavir). Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et exposent à un risque d'effets systémiques (notamment syndrome de Cushing) lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Précautions particulières

- En particulier chez les personnes âgées: risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.

Administration et posologie

- Le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- La posologie doit être adaptée individuellement en fonction de la gravité de l'affection et du schéma thérapeutique global; la dose varie également selon la forme d'administration (aérosol doseur avec ou sans chambre d'expansion, poudre à inhaler, solution ou suspension pour nébuliseur, *voir 4.1.*).
- La posologie de départ est généralement faible; celle-ci peut être éventuellement augmentée en tenant compte du fait que le rapport bénéfice/risque est surtout favorable aux doses faibles.
- Lorsque la situation est stabilisée, il faut essayer de diminuer la dose.

4.1.4.1. Aérosol ou poudre

4.1.4.2. Nébulisation

4.1.5. Bèta$_2$-mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - Des associations d'un bèta$_2$-mimétique à longue durée d'action (LABA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peuvent être utilisées dans le traitement d'entretien de l'asthme persistant. Lorsque l'asthme est bien contrôlé, il faut envisager d'arrêter les LABA, et de poursuivre le traitement uniquement avec des CSI, de diminuer les doses du traitement combiné, ou (uniquement pour le formotérol) de passer à une stratégie "à la demande".[27]
- BPCO:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - L'association d'un LABA + CSI peut être utilisée en traitement d'entretien lorsque la monothérapie n'est pas suffisante pour contrôler les symptômes ou en cas d'exacerbations. Toutefois, selon les guidelines, l'association LABA + LAMA est préférable, notamment en raison du risque accru de

pneumonie lié au CSI.[33 32 39 40] [*voir Folia de mars 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien en cas de contrôle insuffisant par un CSI seul. Certaines associations avec le formotérol peuvent aussi être utilisées à la demande.
- BPCO avec des exacerbations fréquentes. Toutes les spécialités n'ont pas la BPCO comme indication dans le RCP.

Contre-indications

- Tuberculose pulmonaire.

Effets indésirables

- Bèta$_2$-mimétiques
  - Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
  - Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements.
  - Palpitations, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, arythmies (rare).
  - Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
  - Rare: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire.
- Corticostéroïdes inhalés
  - Effets indésirables systémiques (*voir 5.5.*), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses journalières de 800 µg de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu. Chez l'adulte, une augmentation du risque fracturaire est possible.
  - Enrouement, pharyngite et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
  - Risque accru de pneumonie en cas d'utilisation dans la BPCO.[32]
  - Risque d'infection à mycobactéries.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Bèta$_2$-mimétiques
    - Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les bèta$_2$-mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
      - Salbutamol, salmétérol et formotérol: les données sont nombreuses et rassurantes.
      - Indacatérol, olodatérol et vilantérol: les données sont limitées, et leur absorption systémique non négligeable (de l'ordre de 30%).
      - Fénotérol: les données sont limitées mais l'absorption systémique est faible.
    - L'effet relaxant des bèta$_2$-mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en raison du risque d'atonie utérine.
    - En cas d'administration systémique ou d'abus des formes à inhaler peu avant l'accouchement, il

existe un risque de tachycardie, hypoglycémie ou tremble-ment chez le nouveau-né.
    - Corticostéroïdes inhalés
        - Les données d'utilisation des corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes.
- Allaitement
    - Les bèta$_2$-mimétiques ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel.
    - Le salbutamol est utilisé depuis longtemps chez les femmes allaitantes sans effet indé-sirable rapporté chez les enfants allaités.
    - Les données concernant les autres bèta2-mimétiques sont très limitées, mais il est peu probable qu'ils puissent avoir un effet négatif sur l'enfant allaité.
    - Les corticostéroïdes inhalés sont très peu absorbés au niveau systémique, et donc très peu excrétés dans le lait maternel. Il est peu probable que leur utilisation pendant l'allaitement soit néfaste pour l'enfant.

Patients âgés

- Risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées de CSI, surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
    - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
    - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Bèta$_2$-mimétiques
    - Diminution de l'effet des bèta2-mimétiques en cas d'association à des bèta-bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de bèta-bloquants sous forme de collyre (*voir 1.5.*).
    - Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
    - L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
    - Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Corticostéroïdes inhalés
    - Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et exposent à un risque d'effets systémiques (notamment syndrome de Cushing) lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres l'association de fluticasone et de ritonavir). Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - La mométasone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.
- Bèta$_2$-mimétiques
  - Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardiovasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les bèta$_2$-mimétiques doivent être utilisés avec prudence.
- Corticostéroïdes inhalés
  - En particulier chez les personnes âgées: risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées,surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.

Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- En particulier chez l'enfant, les doses de LABA + CSI nécessaires afin d'obtenir un contrôle suffisant de l'asthme doivent être aussi faibles que possible.

4.1.6. Bèta$_2$-mimétique à longue durée d'action + anticholinergique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + LAMA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - L'uméclidinium n'a pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- BPCO:
  - Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
  - Une trithérapie LABA + LAMA + CSI est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et lorsque au moins deux exacerbations moyennes ou sévères ou une exacerbation nécessitant une hospitalisation se produisent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI)[34 33], surtout en cas d'éosinophilie sanguine ⩾ 300/µl.[34] La plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie > 300/µL, ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie. On observe par contre une augmentation du risque de pneumonie.

Indications (synthèse du RCP)

- Formotérol + glycopyrronium + béclométasone: traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère chez les adultes chez qui une bithérapie CSI + LABA ou LAMA + LABA n'est pas suffisamment efficace et traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.
- Formotérol + glycopyrronium + budésonide: traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère chez les adultes chez qui une bithérapie CSI + LABA ou LAMA + LABA n'est pas suffisamment efficace.
- Indacatérol + glycopyrronium + mométasone: traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.
- Vilantérol + uméclidinium + fluticasone: traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère chez les adultes chez qui une bithérapie CSI + LABA ou LAMA + LABA n'est pas suffisamment efficace.

Contre-indications

- Tuberculose pulmonaire.

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
- Bèta$_2$-mimétiques:
  - Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements.
  - Palpitations, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, arythmies (rare).
  - Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
  - Rare: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire.
- Anticholinergiques
  - Les effets indésirables anticholinergiques sont notamment: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (*voir Intro.6.2.3.*).
  - La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus aux LAMA reste controversée mais les données récentes sont rassurantes; néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement ou lors d'augmentation de dose.[52]
  - Rare: bronchospasme paradoxal.
- Corticostéroïdes inhalés
  - Effets indésirables systémiques (*voir Intro.5.5.*), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses journalières de 800 µg de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu. Chez l'adulte, une augmentation du risque fracturaire est possible.
  - Enrouement, pharyngite et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
  - Risque accru de pneumonie en cas d'utilisation dans la BPCO.[32]
  - Risque d'infection à mycobactéries.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Bèta$_2$-mimétiques et anticholinergiques
    - Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les bèta$_2$-mimétiques et les anticholinergiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administra-tion par inhalation est minime.
      - Salbutamol, salmétérol et formotérol: les données sont nombreuses et rassurantes.
      - Indacatérol, olodatérol et vilantérol: les données sont limitées, et leur absorption systémique non négligeable (de l'ordre de 30%).
      - Fénotérol: les données sont limitées mais l'absorption systémique est faible.
    - L'effet relaxant des bèta$_2$-mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en raison du risque d'atonie utérine.
    - En cas d'administration systémique ou d'abus des formes à inhaler peu avant l'accouchement, il existe un risque de tachycardie, hypoglycémie ou tremble-ment chez le nouveau-né.
  - Corticostéroïdes inhalés

- Les données d'utilisation des corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes.
- Allaitement
  - Le passage dans le lait maternel ainsi que l'absorption digestive par l'enfant sont très faibles. Le risque d'effet indésirable chez l'enfant est peu probable.

Patients âgés

- Anticholinergiques
  - Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets anticholinergiques. Une réduction de dose peut être nécessaire.
  - Prudence chez les personnes âgées avec affection cardiovasculaire instable, glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate prononcée ou rétention urinaire due à une obstruction au niveau du col vésical.
- Corticostéroïdes inhalés
  - Risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
  - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
  - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Bèta$_2$-mimétiques
  - Diminution de l'effet des bèta$_2$-mimétiques en cas d'association à des bèta-bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de bèta-bloquants sous forme de collyre (*voir 1.5.*).
  - Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
  - L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
  - Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
  - Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Anticholinergiques
  - Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
  - L'uméclidinium est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Corticostéroïdes inhalés
  - Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et exposent à un risque d'effets systémiques (notamment syndrome de Cushing) lorsqu'ils sont associés

à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres l'association de fluticasone et de ritonavir). Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardiovasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les bèta$_2$-mimétiques et les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence.
- Anticholinergiques: prudence en cas d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction vésicale ou de glaucome à angle fermé.
- Corticostéroïdes inhalés: en particulier chez les personnes âgées: risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, surtout en présence de co-morbidités: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.

4.1.7. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes exercent à la fois une action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice.

Positionnement

- Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
- Asthme: les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) en monothérapie peuvent être une alternative dans les cas légers, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI.Leur effet est moins prononcé, et ils exposent à un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves [*voir Folia d'août 2021*].[28] Dans l'asthme plus sévère et en cas de réponse insuffisante aux CSI, ils peuvent y être associés et constituent une alternative à l'association d'un LABA à un CSI.[21] Mais l'association de CSI et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) est moins efficace que l'association CSI + LABA.[8]
- Le montélukast a aussi l'indication prévention de l'asthme d'effort dans le RCP. Il y a très peu de données étayant cette indication.[11]
- Dans la rhinoconjonctivite allergique (rhume des foins), le montélukast ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H1 oraux[59] , mais les données pour le montélukast sont beaucoup moins nombreuses (*voir 12.4.1.*). La rhinoconjonctivite allergique n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'ont pas de place dans la BPCO et n'ont pas cette indication dans le RCP.[34]

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien, prévention de l'asthme d'effort.

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques avec rarement hyperbilirubinémie et hépatite.
- Rare: troubles neuropsychiatriques tels que rêves anormaux, insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, hallucinations, désorientation, pensées et comportements suicidaires, troubles obsessionnels compulsifs, bégaiement [*voir Folia de décembre 2019*]; syndrome de Churg-Strauss (vascularite systémique), surtout observés lors de la diminution de la dose des corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Interactions

- Le montélukast est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Les données d'utilisation du montélukast pendant la grossesse sont rassurantes.
- Allaitement
  - Les données d'utilisation du montélukast pendant l'allaitement sont rassurantes.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque incertaine.

4.1.8. Théophylline

La théophylline agit surtout par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et possède un effet anti-inflammatoire.

Positionnement

- Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans l'asthme et la BPCO, *voir 4.1*.
- Asthme: la théophylline est encore utilisée exceptionnellement comme traitement d'entretien de l'asthme sévère, surtout lorsque les corticostéroïdes inhalés en association à des bèta$_2$-mimétiques inhalés à longue durée d'action et/ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.[50]
- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.[34]
- La théophylline a une balance bénéfice-risque négative chez l'enfant et la personne âgée en raison de ses effets secondaires possibles et de sa marge thérapeutique-toxique étroite.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de fond de l'asthme et de la BPCO (mais voir rubrique Positionnement).

Effets indésirables

- **La théophylline est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (insomnie, anxiété, irritabilité, agitation), palpitations.
- Surtout en cas de surdosage (théophyllinémie > 20 µg/ml), aussi effets métaboliques comme hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Un surdosage peut avoir une issue fatale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
  - Les concentrations plasmatiques de la théophylline peuvent augmenter pendant la grossesse, avec un risque de surdosage maternel.
  - L'utilisation au premier trimestre est possible, mais un autre traitement est préférable en fin de

grossesse et en période d'allaitement en raison du
    - risque d'inhibition des contractions utérines et prolongement du travail, et du
    - risque de toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) lors de l'utilisation en fin de grossesse ou pendant le travail.
- Allaitement
    - Risque de toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable et d'une marge thérapeutique-toxique étroite.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments qui peuvent provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Hautes doses de théophylline: augmentation du risque d'hypokaliémie en association aux bèta$_2$-mimétiques (surtout en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation).
- Diminution de l'effet de l'adénosine.
- L'érythromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la théophylline.
- La théophylline est un substrat du CYP1A2, avec entre autres une diminution de son effet par la fumée de cigarettes et un effet renforcé en cas d'association avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante de la théophyllinémie.

Précautions particulières

- **La théophylline présente une marge thérapeutique-toxique étroite, et des variations importantes de sa vitesse de métabolisation.**
- La prudence s'impose chez les enfants, en cas de grossesse, chez les personnes âgées, chez les patients présentant des arythmies ou d'autres maladies cardiaques, chez les patients atteints d'hypertension, d'épilepsie, d'hyperthyroïdie ou d'un ulcère peptique, et chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie.
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, les doses doivent être réduites.
- Chez les enfants, il existe des règles particulières pour déterminer la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- Une concentration plasmatique de théophylline entre 10 et 20 µg/ml est traditionnellement considérée comme optimale, mais une concentration plasmatique entre 5 et 15 µg/ml pourrait être aussi efficace avec moins d'effets indésirables.

4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants

4.2.1. Antitussifs

Le sisymbrium officinale n'est plus commercialisé depuis mars 2026.

Positionnement

- La toux aiguë ou subaiguë ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. La cause de la toux doit toujours être recherchée; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires dont l'évolution est spontanément favorable.[60 58]
- Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive, puisque la toux est un mécanisme protecteur en cas de production de sécrétions.[58]

- La toux chronique (> 8 semaines chez les adultes et toux quotidienne pendant au moins 4 semaines chez les enfants[61]) peut être causée par l'exposition au tabac, certains médicaments (p.ex. IECA), une pathologie ORL ou pulmonaire, un reflux gastro-œsophagien ou par une hypersensibilité du réflexe de toux. Dans les affections pulmonaires obstructives, la toux est souvent due à l'obstruction des voies respiratoires, et des bronchodilatateurs et/ou des corticostéroïdes inhalés sont alors indiqués.[60 58]
- L'efficacité des antitussifs en cas de toux sèche n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte.[58]
- La codéine, le dextrométhorphane et la noscapine comme antitussifs ont fait l'objet d'études limitées.[62] Il existe peu ou pas de données concernant les autres antitussifs.
- Antitussifs chez l'enfant [*voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) d'avril 2013* et *de juin 2015*].
  - Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.
  - Pour les enfants plus âgés, il revient au médecin de décider, mais vu le manque de données solides et le risque d'effets indésirables graves, il ne semble pas souhaitable de prescrire des antitussifs.
  - Il faut informer les parents des enfants qui toussent que le traitement antitussif peut masquer les signes d'alarme d'une pneumonie ou d'autres complications graves.
  - L'extrapolation des doses adultes aux enfants n'est pas étayée, et des études de dosages spécifiques à l'enfant font généralement défaut.
- Codéine et dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine)
  - La codéine est une prodrogue qui est métabolisée en morphine.
  - Ces antitussifs peuvent être à l'origine d'un usage abusif. Toutes les préparations à base de codéine sont soumises à prescription depuis 2013.
  - La codéine peut aussi être prescrite en magistrale sous forme de sirop: "Sirop sans sucre pour adultes à 15 mg de codéine phosphate/5 ml FTM".
  - La codéine est aussi utilisée comme analgésique (*voir 8.3.*).
- Le dextrométorphane a des propriétés semblables à celles des opioïdes, et est aussi, comme la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Un usage abusif du dextrométhorphane a été décrit, en particulier chez les adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes (*voir Folia d'août 2019*).
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.

Indications (synthèse du RCP)

- Toux non-productive (toux sèche) mais voir Positionnement.

Contre-indications

- **Tous les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans** et sont à déconseiller chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.
- La codéine, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans et sont à déconseiller chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans qui présentent des problèmes respiratoires.
- Crise d'asthme aiguë, insuffisance respiratoire.
- Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: aussi celles des opioïdes (*voir 8.3.*).
- Codéine et éthylmorphine: aussi les femmes allaitantes, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6.
- Dextrométhorphane: aussi l'association avec des IMAO et l'insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Les suppositoires qui contiennent des dérivés terpéniques (entre autres eucalyptol, camphre) sont contre-indiqués chez les enfants en-dessous de 30 mois et chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ces antitussifs dits "naturels" sont également à déconseiller avant l'âge de 12 ans.
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Chez les personnes âgées et les enfants, des effets indésirables graves surviennent plus fréquemment, même aux doses habituelles.
- Vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Dépendance: rare lors d'un usage normal, mais usage abusif possible, surtout avec la codéine, ses dérivés et le dextrompétorphane.
- Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).
- Dextrométhorphane, noscapine: aussi excitation, confusion, ataxie et dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Clopérastine: aussi des effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Suppositoires à base de dérivés terpéniques (eucalyptol…): troubles neurologiques, notamment des convulsions, lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, des troubles digestifs, vertiges et difficultés respiratoires peuvent aussi apparaître.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **La prise d'antitussifs avec des propriétés opioïdes (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine) en fin de grossesse et pendant l'accouchement peut entraîner chez le nouveau-né une dépression respiratoire ainsi que des manifestations de sevrage.** La codéine peut être utilisée pendant le premier et le deuxième trimestre, pour **une courte période,** en cas de nécessité.
  - La noscapine et le dextrométorphane peuvent être utilisés de façon ponctuelle pendant la grossesse.
- Allaitement
  - **La codéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées en période d'allaitement:** avec la codéine, des problèmes sérieux chez l'enfant ont été décrits lorsque la mère est un métaboliseur ultrarapide de la codéine.
  - La noscapine et le dextrométorphane peuvent être utilisés de façon ponctuelle pendant l'allaitement.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Codéine, dihydrocodéine et éthylmorphine, et, dans une moindre mesure, dextrométhorphane et noscapine: sédation excessive, et dépression respiratoire en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dextrométhorphane: risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.
- La codéïne (prodrogue), le dextrométhorphane, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine (prodrogue) sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une conversion ralentie de la codéine et de l'éthylmorphine en morphine en cas d'association à un inhibiteur du CYP2D6.
- La codéine est substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La noscapine est un inhibiteur du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: la prudence s'impose chez les patients insuffisants rénaux en raison d'un renforcement d'effet; la prudence s'impose chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'un risque accru de coma.

4.2.2. Mucolytiques et expectorants

Positionnement

- L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte.
- Mucolytiques et expectorants chez l'enfant, *voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2013*.
  - L'acétylcystéine, la carbocystéine et la bromhexine sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 2 ans.
  - La guaïfénésine est contre-indiquée en-dessous de 6 ans.
- L'utilité des mucolytiques et des expectorants, en prévention des exacerbations de BPCO, n'est pas clairement établie. Un effet très limité a été retrouvé sur le nombre d'exacerbations aiguës, mais l'interprétation de ces résultats est difficile en raison des nombreuses limites méthodologiques des études publiées. Ils n'ont aucun impact sur la fonction pulmonaire ni sur la qualité de vie.[34]
- Dans des indications spécifiques, comme la mucoviscidose et en cas de ventilation assistée, les mucolytiques peuvent être utiles en inhalation ou en instillation dans la trachée.[63]
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est plus élevé. Les préparations composées contre la toux et le rhume ont été retirées du marché en 2020. Cette décision de l'AFMPS ne s'applique pas aux préparations composées contre la toux à base de plantes qui restent autorisées sur base de "l'usage traditionnel".
- L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (*voir 20.1.1.7.*).[64]

Indications (synthèse du RCP)

- Affections des voies respiratoires supérieures avec toux productive.
- Acétylcystéine: aussi intoxication aiguë au paracétamol.
- Dornase alfa: mucoviscidose.

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Guaïfénésine: enfants de moins de 6 ans.
- Erdostéine: également insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux en cas d'administration orale.
- Acétylcystéine: aussi réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à un œdème angioneurotique ou un bronchospasme) lors d'une administration intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.
- Ambroxol et bromhexine: rarement aussi réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - L'acétylcystéine et la dornase alfa peuvent être utilisées pendant la grossesse.
  - La bromhexine peut être utilisée au cours des 2ème et 3ème trimestres.
  - Il n'y a pas suffisamment de données concernant les autres mucolytiques.
- Allaitement
  - L'acétylcystéine, la dornase alfa et la bromhexine sont probablement compatibles avec l'allaitement.
  - Il n'y a pas suffisamment de données concernant la carbocistéine et les autres mucolytiques.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas (d'antécédents) d'ulcère peptique.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité de ces médicaments en cas de toux et d'expectorations et dans la prévention des exacerbations de BPCO, aucune posologie n'est mentionnée.

4.2.2.1. Dérivés de la cystéine

4.2.2.2. Bromhexine

4.2.2.3. Dornase alfa

4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers

4.2.3. Préparations à base de plantes

Ce chapitre concerne les préparations à base de plantes, approuvées sur base de « l'usage traditionnel » [*voir Folia d'avril 2011*].

Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.3.1. Analeptiques respiratoires

4.3.1.1. Doxapram

Positionnement

- Le doxapram n'a qu'une place très limitée, p.ex. dans l'insuffisance respiratoire postopératoire et l'insuffisance respiratoire aiguë.[65]

4.3.1.2. Caféine

Positionnement

- La caféine est utilisée dans l'apnée chez les prématurés, les céphalées post-ponction durale et l'apnée postopératoire (cette dernière n'est pas mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Cafeine Sterop®: céphalées post-ponction durale.
- Gencebok®: apnée primaire du nouveau-né prématuré.

4.3.2. Surfactants

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie de l'insuffisance respiratoire du nouveau-né (syndrome de détresse respiratoire et maladie des membranes hyalines).

4.3.3. Médicaments de la fibrose pulmonaire

Le nintédanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases.
La pirfénidone est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires.

Positionnement

- Un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (critères spirométriques) a été observé avec ces médicaments. La mortalité est probablement diminuée sous pirfénidone et nintédanib.[66 67]

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrose pulmonaire idiopathique.
- Nintédanib: aussi certaines formes de pneumopathies interstitielles diffuses.

Contre-indications

- Nintédanib: **grossesse**, allergie à l'arachide ou au soja (RCP).
- Pirfénidone: antécédent d'angio-œdème sous pirfénidone, traitement concomitant par fluvoxamine (voir rubrique Interactions), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Nintédanib: diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, hémorragies et thrombo-embolies, rarement atteinte hépatique grave, anévrysme et dissection aortique.
- Pirfénidone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité (parfois fatale) et toxicité hématologique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Le nintédanib est contre-indiqué pendant la grossesse.
  - Pirfénidone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Le nintédanib est contre-indiqué pendant la grossesse.
  - Pirfénidone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- La pirfénidone est un substrat du CYP1A2, dont l'effet est entre autres réduit par la fumée de cigarette (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); l'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante des taux plasmatiques de pirfénidone. Selon le RCP, l'usage concomitant de la fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2) est contre-indiqué.

Précautions particulières

- Nintédanib: contrôle de la tension artérielle et de la fonction hépatique.
- Pirfénidone: contrôle de la fonction hépatique avant et pendant toute la durée du traitement.

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-13)
2. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>History and examn>Risk Factors*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/history-exam (consulté le 2023-10-13)
3. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>Criteria*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/criteria (consulté le 2023-10-13)
4. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Follow Up>Monitoring*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/monitoring (consulté le 2023-10-13)
5. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Approach>Treatments with limited or no evidence*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/management-approach (consulté le 2023-10-13)
6. **Dynamed**, *Wheezing in Children - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/wheezing-in-children-approach-to-the-patient#MANAGEMENT (consulté le 2023-10-13)
7. **Bhogal-Statham M. J. ; Bindels P.J.E. ; Boelman L. ; Et al.**, *NHG-Standaard Astma bij kinderen (M24)*, NHG, 2022
8. **error : authors is missing**, *GINA 2025 Strategy Report*, GINA, 2025
9. **error : authors is missing**, *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN)*, NICE, 27/11/2024
10. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Asthma in adults>Management>Approach*, BMJ Best Practice, 2024
11. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach> Exercise-induced bronchoconstriction*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (consulté le 2023-10-13)
12. **Dynamed**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction#GUID-FF4E3444-F679-42BC-A421-5EBC5806B78E (consulté le 2023-10-13)
13. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Treatment Algoritms*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-13)
14. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management, Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (consulté le 2023-10-13)
15. **Amrol D. J.**, *How Does Single Maintenance and Reliever Therapy Fare in the Real World?*, NEJM J Watch, 2022
16. **Rédaction Prescire**, *Asthme modéré à sévère non contrôlé*, La Revue Prescrire, 2023
17. **Crossingham I. ; Turner S. ; Ramakrishnan S. ; Fries A. ; Gowell M. ; Yasmin F. ; Richardson R. ; Webb P. ; O'Boyle E. ; Hinks T. S. C.**, *Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013518.pub2
18. **Crossingham Iain ; Turner Sally ; Ramakrishnan Sanjay ; Fries Anastasia ; Gowell Matthew ; Yasmin Farhat ; Richardson Rebekah ; Webb Philip ; O'Boyle Emily ; Hinks Timothy Stopford Christopher**, *Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review*, BMJ Evid Based Med, 2022, https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/3/178.full.pdf
19. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard Astma bij volwassenen (M27)*, NHG-Standaard, juli 2025, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen#volledige-tekst
20. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, 2024
21. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (consulté le 2023-10-15)
22. **Bottema J. W. ; Bourma M. ; Broekhuizen L. ; Et al.**, *Astma bij volwassenen*, NHG, 2020

23. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation in adults>Diagnosis>Recommandations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/diagnosis-recommendations
24. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2023-10-16)
25. **Global Initiative for Asthma**, *Global Strategy for Asthme Management and Prevention (GINA 2023) Full Report*, 2023
26. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Dosing>Dose Comparisons*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#LOWER (consulté le 2023-10-15)
27. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (consulté le 2023-10-19)
28. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Global Initiative for Asthma (GINA) Stepwise Medication Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2023-10-16)
29. **Oba Y. ; Anwer S. ; Maduke T. ; Patel T. ; Dias S.**, *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36472162
30. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2023-10-16)
31. **BMJ Best Practice**, *Asthma In Adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-16)
32. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach (consulté le 2023-10-16)
33. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2024)-Full Report*, 2023
34. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-16)
35. **Burge Angela T ; Cox Narelle S ; Abramson Michael J ; Holland Anne E**, *Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297320
36. **Yang I. A. ; Ferry O. R. ; Clarke M. S. ; Sim E. H. ; Fong K. M.**, *Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36971693
37. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 2025 report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, GOLD, 2024
38. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard COPD (M26)*, NHG-Standaard, juli 2025
39. **Feldman William B. ; Avorn Jerry ; Kesselheim Aaron S. ; Gagne Joshua J.**, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers*, JAMA Internal Medicine, 2023, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2804685/jamainternal_feldman_2023_oi_230026_1683309170.6501.pdf
40. **Fukuda N. ; Horita N. ; Kaneko A. ; Goto A. ; Kaneko T. ; Ota E. ; Kew K. M.**, *Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012066.pub3
41. **van Geffen W. H. ; Tan D. J. ; Walters J. A. E. ; Walters E. H.**, *Inhaled corticosteroids with combination inhaled*

long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011600.pub3
42. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188
43. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.*, PLoS One, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085
44. **BMJ Best Practice**, *Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-17)
45. **The Medical Letter**, *Nalmefene Nasal Spray (Opvee) for Reversal of Opioid Overdose*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2023
46. **Verberkt Cornelia A. ; van den Beuken-van Everdingen Marieke H. J. ; Schols Jos M. G. A. ; Hameleers Niels ; Wouters Emiel F. M. ; Janssen Daisy J. A.**, *Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial*, JAMA Internal Medicine, 2020, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3134|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2769373/jamainternal_verberkt_2020_oi_200048_1601661062.79677.pdf
47. **Ekstrom M. P. ; Bornefalk-Hermansson A. ; Abernethy A. P. ; Currow D. C.**, *Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study*, BMJ, 2014, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482539
48. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/management-recommendations (consulté le 2023-10-17)
49. **Borgdorff H. ; Bosch A.A.T.M. ; Bouma M. ; Et al.**, *NHG-Behandelrichtlijn - Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties*, NHG, 2025
50. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-17)
51. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Long-Acting Beta-2 Agonists (LABAs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2023-10-19)
52. **Huang Wei-Ching ; Yang Avery Shuei-He ; Tsai Daniel Hsiang-Te ; Shao Shih-Chieh ; Lin Swu-Jane ; Lai Edward Chia-Cheng**, *Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2023-076045.full.pdf
53. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-19)
54. **GOLD**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [internet publication]*, https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/ (consulté le 2023-10-19)
55. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-19)
56. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Efficacy>Comparative Efficacy of Different Inhaled Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#COMPEFFICS (consulté le 2023-10-19)
57. **BMJ Best Practice**, *Croup>Management>Approach (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/681/management-approach
58. **De Bont E. G. P. M.
Greving ; Et al.**, *NHG-Standaard Acuut Hoesten (M78)*, NHG, 2024
59. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach (consulté le 2023-10-19)

60. **error : authors is missing**, *Assesment of chronic cough>Diagnosis>Approach*, BMJ BP, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69/diagnosis-approach
61. **BMJ Best Practice**, *Assessment of Chronic Cough>Summary (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69?q=Assessment%20of%20chronic%20cough
62. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096
63. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/management-approach (consulté le 2023-10-19)
64. **error : authors is missing**, *Paracetamol overdose in adults>Management>Recommendations*, BMJ BP, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/337/management-recommendations
65. **Dynamed**, *Doxapram>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/doxapram (consulté le 2023-10-19)
66. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic pulmonary fibrosis>Approach (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/446/management-approach
67. **Maher Toby M.**, *Interstitial Lung Disease: A Review*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669| https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817849|https://watermark.silverchair.com/jama_maher_2024_rv_240008_1713178801.89657.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA08wggNLBgkqhkiG9w0BBwaggggM8MIIDOAIBADCCAzEGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMJ3bEKdGWJLdVyfETAgEQgIIDArFjrFQ3imK3T0ajADhszC3Fet1uKqI8VOCdbZ6je5JJYVfkI4yoXmtRlF3ISMbJAJCZ6eLXPDz9RXfvByYxR5h7qVsKn9z6VwG_NtJ51yFIlcMkQP6w_8rLxiThHzqJuLzQfmLRey-LCmLwRrSOhJWSc46njt3Z99x5kFsjRnWweaQPbKkGI96UTR5zs7Se5_P4-Pq4GbbdGW0GklqC0AS23H9Z-U_rppwU46bFNmfRA--wmrvJZDN-Nkrm5Cv9Uxa6jK7WRzFccWo4JLBYvJuxEWCbteoMI5TkbdBffKoNvFXIx825WmBF5Jt0FYAhziNqdbx9OCeUvgVlkMn2MRLtQHp6DK2g1BC-CnKPXptZ1CaLk8f5gvWv7V5_FyDvg7RgSuRx547v46oQfheUBF7BjRkXE-79mYztQqDnb2q4OB4Ku80oj27ufxAX4QFkIM_rGFeVWv8ZUB9SKLlorxtYLl6TSIKFsuyxS9pSwWbAzWv07z231marmXnFPnfY7SXeyErUFjrjzEQz5XufyWeuHfs5jM4DdDE_ACQo_l52AbOzaEpaK2QT1_L_wuj6zjPZL8qwTYCdvnQ8PU86HX4gvnr3aWUNJOE5WBYIgD82QqUiiW9hAqe7slxTAhSLjzEfGs2boPkHXssAQs0sHlGFyhafQGWKAHhYWg1KjSsrC2T3WSDOp8ZDzGcXBdewCYW70Zn0fQkaO-4R8d6M-UWvtSw7AxdF0Fk6elilkor8Cxsu7r1P6YhMh6A52kWRrGjUVZ49AZlbrsNtR11ddP4Hd_8pyGzWR_wsr4P-supsGPnP_NQOYSJSoCpQZFBQUmDAJHdBpQxKEXBBZxIBt2g4AQTnh2Esj89nioJ9a8zCbTwlxDNCmj-KT3lpC-cV8GKnYJYK3NClM5LCQhCCcSyb3afmxNL7arVuX42EftXdZPmAUdFegW8gL12B2Kj-JX9XxXuAUlVSLbZyDbO8TB5LNRFRcn4zuhtb-wDww3_Z7XI3aLJ3bGniPS56ICYIBHmc

5. Système hormonal

5.1. Diabète
5.2. Obésité
5.3. Pathologie de la thyroïde
5.4. Hormones sexuelles
5.5. Corticostéroïdes
5.6. Hormones hypophysaires et hypothalamiques
5.7. Médicaments divers du système hormonal

5.1. Diabète

Le glucagon et d'autres mesures utilisées dans la prise en charge de l'hypoglycémie sont repris en *20.1.1.6.*

Positionnement

- Un bon contrôle glycémique ne suffit pas à lui seul à enrayer les complications du diabète. Une prise en charge multifactorielle visant à corriger d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension, tabagisme, hypercholestérolémie, obésité et sédentarité) et à détecter et traiter rapidement les complications est au moins aussi importante.[1 2]
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale ou en mmol/mol.
- Diabète de type 1
  - Dans le diabète de type 1, la production d'insuline est effondrée, et une insulinothérapie intensive s'impose immédiatement, que ce soit par des injections multiples, ou une perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline.[2]
  - Un contrôle rigoureux de la glycémie par l'insuline dans le diabète de type 1 diminue le risque de complications microvasculaires (p.ex. rétinopathie) et macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) à long terme (étude DCCT[3] et étude EDIC[4]). La surveillance continue de la glycémie (*continuous glucose monitoring*) est de plus en plus utilisée.[5 2]
- Diabète de type 2
  - Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (plus de 90% des patients diabétiques) et il touche une population croissante, en ce compris également de plus en plus d'adolescents, en lien avec l'augmentation constante de la prévalence de l'obésité. Il associe le plus souvent une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et une résistance accrue à l'insuline. Le traitement hypoglycémiant doit être adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l'étape initiale consiste à adapter le style de vie (modification des habitudes alimentaires, perte de poids et activité physique régulière).[1] Une perte de poids, même limitée (5 à 10%) et l'activité physique améliorent le contrôle glycémique.[6] L'adaptation du style de vie garde toute son importance, tout au long de l'évolution de la maladie.[1]
  - Un taux d'HbA1c d'environ 7% (53 mmol/mol) est généralement recommandé comme valeur cible. Cette cible glycémique est adaptée aux caractéristiques du patient. Chez les personnes âgées, les personnes vulnérables, les patients avec un diabète de longue durée (> 10 ans) et les patients présentant d'importantes complications du diabète, on visera un contrôle glycémique moins strict (HbA1c de 7,5 à 8%, c.-à-d. 58 à 64 mmol/mol).[7] Chez les patients jeunes et ceux chez qui le diabète a récemment été diagnostiqué et ne présentant pas de comorbidité, le contrôle glycémique sera strict (HbA1c < 6,5%), étant donné le bénéfice sur la survenue de complications microvasculaires, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie.[7]
  - Un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires

(principalement la rétinopathie et la néphropathie).[8 9]

- L'effet d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est moins clair.
  - Ces complications macrovasculaires sont de loin la cause principale de mortalité chez les diabétiques[1] et exigent une prise en charge globale axée non seulement sur le contrôle glycémique mais également sur l'hygiène de vie (entre autres l'arrêt du tabagisme), le contrôle de la tension artérielle et de la lipidémie.[6] Les statines peuvent entraîner un déséquilibre du contrôle glycémique, et, rarement, être à la base d'un diabète. Néanmoins, les avantages des statines l'emportent sur ces perturbations, en prévention secondaire mais également en prévention primaire chez les patients dont le risque cardiovasculaire individuel est le plus élevé.[6]
  - Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été montré avec certains antidiabétiques: avec la metformine et, chez des patients avec macroangiopathie existante ou à très haut risque cardio-vasculaire, avec certaines gliflozines et analogues du GLP-1 [*voir Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019*]. Pour les autres antidiabétiques, il n'y a pas de preuves d'un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.
- Lorsque le contrôle glycémique est insuffisant avec l'adaptation du style de vie, un traitement médicamenteux est instauré.[1] La metformine reste un bon choix dans la plupart des guides de pratique, pour le maintien du contrôle glycémique chez les patients (avec ou sans obésité) qui ne sont pas à haut risque cardiovasculaire et/ou rénal.[6] La metformine a un effet favorable démontré sur les complications microvasculaires et, chez les patients avec obésité, sur les complications macrovasculaires. Elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.[1 6]
- Chez des patients à risque cardiovasculaire très élevé, ou présentant une insuffisance cardiaque ou une néphropathie, des gliflozines (ou éventuellement des analogues du GLP1) sont proposés dans plusieurs guides de pratique récents, dès le début de la prise en charge, dans un but de prévention de certaines complications du diabète (*voir aussi 5.1.7.* et *5.1.9.*).[10] Ces options ne sont pas basées sur des études comparatives directes avec la metformine. Les gliflozines et les analogues du GLP1 ne sont actuellement pas remboursés en tant que traitement initial du diabète de type 2 (situation au 1/03/2026). Le recours croissant à ces traitements, encore relativement récents, impose de maintenir une attention particulière aux éventuels signaux de pharmacovigilance.
- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, une gliptine (syn. inhibiteur de la DPP-4), une gliflozine (syn. inhibiteur de la SGLT2), un analogue du GLP-1 ou éventuellement la pioglitazone sont des alternatives. Certaines molécules citées ici font l'objet de critères de remboursement précis (situation au 1/03/2024).
- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer un deuxième antidiabétique.[1] Le choix se fera en tenant compte du profil du patient (où la fonction rénale et l'existence ou non d'antécédents cardio-vasculaires sont des éléments importants), des effets indésirables (surtout prise de poids et risque hypoglycémique) et des contre-indications propres à chaque antidiabétique, mais aussi du coût et des critères de remboursement [6] (*voir aussi 5.1.3.*, *5.1.5.*, *5.1.7.*, *5.1.6. et 5.1.9.*).
- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, un troisième antidiabétique est ajouté.[1]
- Chez certains patients diabétiques de type 2, lorsque le traitement oral s'avère insuffisant ou contre-indiqué, un traitement par injections, soit d'insuline, soit d'un analogue du GLP-1, devra être instauré. La metformine doit être maintenue le plus longtemps possible dans le traitement.[6 10] Les analogues du GLP-1, contrairement à l'insuline, entraînent une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie.[6] Dans le diabète de type 2, les analogues du GLP-1 sont actuellement remboursés uniquement (e.a.) en présence d'une obésité (BMI ⩾ 30; situation au 1/03/2026) et moyennant une autorisation préalable du médecin-conseil de la mutualité (*voir Folia d'octobre 2025*).
- Les données comparatives directes évaluant ces différentes options et étapes de traitement sur des

critères cliniquement pertinents ne permettent pas de déterminer une association à privilégier après la metformine en monothérapie (*voir Folia de février 2023*).

- Chez certains patients diabétiques de type 2 avec un BMI > 35 kg/m², une chirurgie bariatrique peut être envisagée.[1] Une intervention de ce type peut entraîner une rémission (temporaire) du diabète, une réduction du risque cardio-vasculaire et une amélioration de la qualité de vie. La chirurgie bariatrique comporte toutefois des risques à long terme (syndrome de dumping, déficience en vitamines et minéraux, anémie, ostéoporose,...). Un suivi à vie est donc nécessaire.[1]
- Insuffisance rénale chronique:
  - un contrôle glycémique strict[11] a un effet favorable sur l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique
  - chez des patients diabétiques, un bon contrôle tensionnel[12] semble exercer un effet favorable sur l'apparition d'une albuminurie (indépendamment du choix du traitement anti-hypertenseur[13])
  - les IECA et les sartans ont montré un ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique dès le stade de l'albuminurie modérée (>30mg/g) indépendamment de la présence d'une hypertension (*voir 1.7.1.* et *1.7.2.*)[11 14]
  - la finérénone a montré un ralentissement de la progression de la néphropathie associée au diabète de type 2 chez des patients à risque élevé de complications cardiovasculaires et/ou rénales majeures (*voir Folia de mars 2023* et *1.4.2.*)
  - la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète de type 2 (*voir Folia de décembre 2022*, *Folia de septembre 2023 et 5.1.9.*.
  - Une étude a montré que le sémaglutide injectable exerce un effet favorable sur la progression de la néphropathie diabétique chez des patients à haut risque de progression de la maladie rénale et de complications (*voir Folia de juillet 2026*).
  - voir aussi *Outils - insuffisance rénale chronique*.
- Insuffisance cardiaque chronique: la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un bénéfice en traitement adjuvant dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques (et non diabétiques également) *voir 5.1.9.* et *1.3.*.
- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, *voir Folia de janvier 2025*. Les risques d'hypoglycémie (en particulier avec l'insuline et les sulfamidés hypoglycémiants) et de déshydratation (avec les gliflozines) sont les principales préoccupations.

- En dehors du diabète de type 1 et de type 2, d'autres formes de diabète sont décrites, qui demandent une approche spécialisée: diabète gestationnel et, plus rarement, MODY (maturity-onset diabete of the young)[15] ou diabètes secondaires.[1]
- Dans le cadre de la prise en charge du diabète, il existe un "Trajet de démarrage diabète" qui a pour but d'encadrer les patients diabétiques de type 2 à un stade débutant de la maladie. Ce service, initié par le médecin, lui permet d'orienter les patients vers différents prestataires habilités à dispenser l'éducation au diabète. Ainsi, le pharmacien pourra dispenser aux patients des séances d'éducation au diabète [*voir Folia de septembre 2024*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - En ce qui concerne la grossesse et le diabète, *voir Folia de décembre 2020 et Folia d'octobre 2024*.
  - Diabète existant avant la grossesse
    - Une glycémie mal contrôlée au moment de la conception et dans les premières semaines de la grossesse comporte un risque accru de malformations congénitales. Un mauvais contrôle glycémique plus tard dans la grossesse, est associé à un risque accru de macrosomie et de complications pendant l'accouchement et pendant la période périnatale. Une mise au point préalable par un diabétologue s'avère nécessaire. Il est important de ne débuter une grossesse qu'après plusieurs mois d'excellent contrôle glycémique (HbA1c < 6,5%).

- **Les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception, étant donné que les autres antidiabétiques sont déconseillés,** bien que, pour la metformine il existe des données rassurantes.
- Pendant le premier trimestre de la grossesse, le besoin d'insuline diminue généralement et augmente ensuite à nouveau durant les deuxième et troisième trimestres.

- Un diabète gestationnel apparaît généralement durant la deuxième moitié de la grossesse. Chez la plupart de ces patientes, des mesures hygiéno-diététiques sont suffisantes; chez une minorité d'entre elles, il sera nécessaire de recourir à un médicament. L'insuline reste le médicament le mieux évalué pendant la grossesse. Certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention[16] . Néanmoins, l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés in utero justifie encore la prudence [*voir Folia de décembre 2020*].[17]

- Allaitement:
  - La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour les autres antidiabétiques disponibles sur le marché belge, la sécurité d'emploi pendant l'allaitement est insuffisamment connue (peu ou pas de données). Un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson doit être pris en compte.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, comme chez les personnes plus jeunes, la prise en charge du diabète ne se limite pas au contrôle de la glycémie mais inclut aussi la gestion du risque de complications. Les objectifs glycémiques et le choix des traitements sont adaptés à chaque patient (voir rubrique *"Positionnement"*).
- Le diabète est associé à certains syndromes gériatriques (déclin fonctionnel, chutes, dépression), et la complexité clinique augmente avec l'âge ce qui justifie souvent des cibles glycémiques moins strictes.[18] Le bénéfice net du traitement (avantage moins inconvénients) diminue avec l'âge et est influencé par les contraintes ressenties par le patient, ce qui souligne l'importance d'inclure ce dernier dans le processus décisionnel ("*shared decision making*").[19] [18] La désintensification thérapeutique ("*deprescribing*") peut être envisagée chez certains patients, en ciblant d'abord l'arrêt des médicaments les plus susceptibles de provoquer des hypoglycémies, tels que les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline.[18] [20]
- Le risque d'hypoglycémie sévère augmente avec l'âge. Les troubles cognitifs constituent un risque accru d'hypoglycémies sévères. Les conséquences d'une hypoglycémie sévère (telles que chutes, troubles cognitifs, ...) sont plus importantes également chez les patients âgés.[18]
- Une hyperglycémie marquée est également associée à des risques pour la santé du patient âgé (dont déshydratation, troubles électrolytiques, infections urinaires et chutes à court terme ainsi que troubles cognitifs).[18]
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

5.1.1. Insuline

Les préparations d'insuline actuellement disponibles sont produites par la technologie recombinante (insuline biosynthétique). Il s'agit des insulines humaines ou d'analogues insuliniques dont la structure est modifiée, notamment pour influencer la cinétique.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- Dans le diabète de type 1, les analogues insuliniques n'apportent pas de bénéfice cliniquement pertinent sur le contrôle glycémique mais provoqueraient moins d'hypoglycémies que les insulines humaines. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les analogues insuliniques entraînent un

pronostic à long terme plus favorable.

- Dans le diabète de type 2, les analogues insuliniques à longue durée d'action pourraient présenter un avantage pratique sur les insulines humaines, mais pour un coût beaucoup plus élevé (*voir Folia de mars 2022*).
- Le choix de la préparation, la dose et la fréquence des injections sont déterminés individuellement et dépendent de facteurs tels que les caractéristiques du patient, le type de diabète, le risque d'hypoglycémie, le poids corporel, le régime alimentaire (horaire des repas, charge glucidique), l'activité physique, la prise de certains médicaments, la présence d'autres affections, une grossesse ou, parfois, la dépendance d'un tiers pour les injections (si le patient ne fait pas d'auto-injections).[6 21]
- L'insulinothérapie doit être guidée autant que possible par un autocontrôle de la glycémie et accompagnée d'une éducation intensive sur le diabète.[6]
- Les préparations sont classées en fonction de la vitesse avec laquelle l'effet apparaît et de leur durée d'action. La durée d'action est également influencée par la fonction rénale, les modalités d'injection et la présence ou non de lipodystrophie.
- Le principal risque associé à l'utilisation de l'insuline est l'hypoglycémie. Ce risque est d'autant plus marqué chez les patients âgés, dénutris ou insuffisants rénaux (voir les rubriques *"Interactions"* et "*Précautions particulières"*).

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques, de façon temporaire (déséquilibre aigu du diabète en cas de chirurgie, traumatisme, infection grave, ...) ou permanente.
- Diabète existant avant la grossesse et diabète gestationnel.
- Toute autre forme de diabète où la sécrétion d'insuline diminue.
- Pour certaines insulines, ces indications ne concernent que les adultes, pour d'autres, elles concernent également les enfants (voir RCPs).

Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids parfois importante.
- Lipodystrophie au site d'injection, surtout si la technique d'injection est inadéquate.
- Formation d'anticorps: la signification clinique n'est pas claire.
- Hypokaliémie lorsqu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire est corrigé par l'administration d'insuline.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité, allant parfois jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse:
  - L'insuline est le traitement le mieux évalué pendant la grossesse et reste le traitement de choix, tant dans le diabète pré-existant que dans le diabète gestationnel, lorsqu'un médicament est nécessaire.
  - Selon le LAREB et le BRIGGS, pendant la grossesse, ce sont les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart qui sont les plus sûrs. Les données disponibles avec les analogues de l'insuline détémir et glargine sont moins nombreuses, mais leur usage est probablement sûr. Il n'y a pas de données avec les analogues de l'insuline dégludec et glulisine permettant d'évaluer leur innocuité pendant la grossesse.
- Allaitement: l'insuline peut être utilisée en période d'allaitement.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*.

- Il n'y a pas de données évaluant l'insuline sur des critères forts chez la personne âgée.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.[18]
- La prudence est de mise et la dose d'insuline doit être adaptée dès la présence d'une insuffisance rénale modérée, situation plus fréquente chez le patient âgé.
- Chez les patients diabétiques âgés qui prennent de l'insuline, le risque d'hypoglycémie est parfois lié à la complexité des régimes d'insulinothérapie. Selon les recommandations de l'ADA (*American Diabetes Association*), l'introduction d'un traitement insulinique chez les personnes âgées doit tenir compte des capacités fonctionnelles (vision, coordination, compréhension) et privilégier un schéma simplifié, avec une administration journalière, le matin de préférence, dans la plupart des cas.[22] [18]
- L'arrivée sur le marché de nouvelles concentrations d'analogues insuliniques peut accroître la confusion, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables.[23]
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (*voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, l'insuline est parfois envisagée.

Interactions

- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association avec des β-bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux ainsi qu'en cas d'association aux IECA.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque avec la pioglitazone en cas d'association avec l'insuline.

Précautions particulières

- Les hypoglycémies doivent être évitées dans la mesure du possible, entre autres par une information appropriée du patient, par des (auto-)contrôles des valeurs de glucose et par une adaptation de la dose d'insuline en fonction des repas, de l'activité physique et du degré d'autonomie du patient.
- En cas d'insuffisance rénale, la clairance de l'insuline est perturbée, ce qui contribue à augmenter le risque d'hypoglycémie. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'insuline pour éviter l'hypoglycémie.
- Les suspensions d'apparence trouble (insulines à durée d'action intermédiaire) doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois [*voir Folia de juillet 2019*]. Le non-respect de cette étape d'homogénéisation pourrait être source d'hypoglycémies.
- Une technique d'injection correcte et la rotation des sites d'injection sont importants. La lipodystrophie entraine moins de douleur à l'injection mais également une mauvaise absorption de l'insuline, résultant en un moins bon contrôle glycémique.
- Etant donné le risque d'hypoglycémie sévère associé à son usage, l'insuline est à éviter chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

5.1.1.1. Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide

Ces analogues insuliniques se caractérisent par un effet très rapide (après 10 minutes) et une courte durée d'action (2 à 5 heures).

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée (en injections ou au moyen d'une pompe à insuline), ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).

- Ces préparations sont administrées de préférence un quart d'heure avant le repas, ou parfois juste avant, pendant ou en fin de repas (voir RCP). Lorsque la prise de nourriture est imprévisible ou en cas de gastroparésie, il peut être indiqué de ne les injecter qu'en fin de repas.
- La prudence s'impose en présence d'une gastroparésie étant donné le risque accru d'hypoglycémie dû au retard de l'absorption alimentaire combinée à une action rapide de l'insuline.
- L'insuline lispro deux fois plus concentrée (200 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel.

5.1.1.2. Insulines à durée d'action rapide

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante. Elles se présentent sous forme de solutions limpides d'insuline cristalline.

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).
- Ces préparations sont administrées de 30 minutes jusqu'à quelques minutes avant le repas (voir RCP).
- En cas d'injection sous-cutanée, l'effet hypoglycémiant commence après 20 à 30 minutes, est maximal après 1 à 4 heures et persiste environ 6 à 8 heures.

5.1.1.3. Insulines à durée d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante dont la longue durée d'action est obtenue par fixation à la protamine.

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.
- L'action hypoglycémiante de ces insulines commence 1 à 2 heures après l'injection sous-cutanée et persiste 10 à 20 heures. Une insuline à action rapide peut y être associée.
- Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

5.1.1.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action

La durée d'action de l'insuline détémir est prolongée par une forte liaison à l'albumine, celle de l'insuline glargine par la formation de micro-précipités sous-cutanés, et celle de l'insuline dégludec par la formation de multi-hexamères dans le tissu sous-cutané et par liaison à l'albumine.

Administration et posologie

- Ces préparations ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.
- Pour l'insuline détémir, la durée d'action varie en fonction de la dose. Elle est injectée 1 à 2 fois par jour selon les circonstances.
- Pour l'insuline glargine, la durée d'action est plus longue, si bien qu'une seule injection par jour est recommandée.
- L'insuline dégludec a la durée d'action la plus longue (> 42 heures). Elle s'administre 1 fois par jour.
- Ces analogues insuliniques donnent un peu moins d'hypoglycémies dans le diabète de type 2, en comparaison aux insulines à durée d'action intermédiaire (*voir Folia de mars 2022*).
- L'insuline glargine trois fois plus concentrée (300 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel.

5.1.1.5. Associations

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.
  - Associations d'insulines humaines: à injecter 20 à 30 minutes avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute 20 à 30 minutes après l'injection sous-cutanée, et persiste 10 à 16 heures.
  - Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide: à injecter peu de temps avant le repas (jusqu'à 15 minutes). L'effet hypoglycémiant débute environ 15 minutes après l'injection, et persiste 10 à 18 heures.
- Deux (voire trois) injections par jour sont généralement nécessaires, mais chez certains patients présentant un diabète de type 2, une seule injection sous-cutanée par jour est suffisante.
- Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

5.1.1.5.1. Associations d'insulines humaines

Ces mélanges contiennent une insuline humaine à durée d'action rapide et une insuline fixée à la protamine.

5.1.1.5.2. Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide

Ces mélanges contiennent un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide et le même analogue fixé à la protamine pour en prolonger la durée d'action.

5.1.2. Metformine

La metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et diminue la néoglucogenèse hépatique. Elle ne stimule pas la sécrétion insulinique endogène.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, un bon choix pour le traitement du diabète de type 2, en raison de sa bonne efficacité sur le contrôle glycémique et un effet bénéfique sur les complications micro- et macrovasculaires.[6]
- La metformine en monothérapie ne provoque pas d'hypoglycémie, sauf en cas de restriction calorique importante ou de consommation excessive d'alcool. Contrairement à l'insuline, aux sulfamidés hypoglycémiants et aux glitazones, la metformine n'entraîne pas de prise de poids.[6]
- La metformine est aussi utilisée dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques[24] , avec des résultats contradictoires sur la fertilité[25] , ainsi que dans l'insulinorésistance sans diabète, mais sans études cliniques probantes[26] ; ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 10 ans, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (voir la rubrique *"Précautions particulières"*).
- Insuffisance rénale sévère (eGFR<30ml/min), insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: débuter par de faibles doses et prendre le médicament pendant ou juste après le repas améliore la tolérance gastro-intestinale.
- Fréquent: déficience en vitamine B_{12} avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.
- Rarement: hypoglycémie; acidose lactique, souvent fatale, surtout chez les personnes à risque (voir la rubrique *"Précautions particulières"*).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse:
  - Certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention.[16] Néanmoins, l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés in utero justifie encore la prudence [voir Folia de décembre 2020].[17]
  - Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie mais pas au-delà du premier trimestre de la grossesse.
- Allaitement: la metformine peut être utilisée en période d'allaitement.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*.
- Il n'y a pas de données évaluant la metformine sur des critères forts chez la personne âgée.
- La fonction rénale diminue naturellement avec l'âge et peut se dégrader davantage chez les personnes âgées dans certaines situations: lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, en début de traitement par AINS, ou encore en cas d'infection accompagnée de fièvre élevée ou de risque de déshydratation. Ces situations nécessitent une vigilance particulière en raison du risque accru d'acidose lactique.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux.
- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Risque accru d'acidose lactique en cas d'association à des doses élevées d'alcool, des AINS ou des produits de contraste iodés (voir la rubrique *"Précautions particulières"*).

Précautions particulières

- Le RCP conseille de ne pas utiliser la metformine avant d'avoir vérifié la clairance de la créatinine et de prévoir un contrôle régulier de la fonction rénale par la suite, en particulier chez la personne âgée.
- **Chirurgie: selon le RCP, la metformine doit être interrompue le jour de l'intervention chirurgicale et jusqu'à 48 heures après**, la reprise du traitement étant conditionnée à un contrôle de la fonction rénale. Certaines recommandations actuelles sont moins strictes et privilégient une reprise dès que l'alimentation est rétablie et que la fonction rénale est stable.
- **Examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés:** l'administration concomitante de produits de contraste iodés provoque un risque de néphropathie pouvant mener à une acidose lactique par accumulation de la metformine. **Le RCP de la metformine mentionne qu'il faut interrompre le traitement 24 heures avant et qu'un contrôle de la fonction rénale est avisé avant la reprise du traitement.** Certains RCPs de produits de contraste iodés et certaines sources limitent l'arrêt de la

metformine aux patients dont l'eGFR est < 30mL/min/1,73m^2 ou < 60mL/min/1,73m^2 selon le produit de contraste iodé et la voie d'administration choisis (voir chapitre *19.1.1.* rubrique *"Précautions particulières"*).
- Le plus grand risque d'acidose lactique survient chez les patients précaires (personnes âgées ou patients présentant une décompensation cardiaque ou une BPCO), en cas de diminution soudaine de la fonction rénale due à la déshydratation, en particulier si en association avec des AINS et/ou des IECA ou des sartans. Cela peut être prévenu en réduisant la dose ou en arrêtant temporairement la metformine en cas de déshydratation. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être informés d'arrêter immédiatement la metformine en cas de vomissements et de diarrhée.
- Autres situations augmentant le risque d'acidose lactique avec la metformine: doses élevées, insuffisance hépatique, consommation excessive d'alcool.
- Il est recommandé de contrôler régulièrement (1 fois tous les 2 à 3 ans) le taux de vitamine B12 en cas d'utilisation prolongée de la metformine, certainement si le patient présente une anémie ou une neuropathie périphérique.

Administration et posologie

- On débute par de faibles doses qui sont progressivement augmentées.
- La metformine est à prendre pendant ou juste après le repas.

5.1.3. Sulfamidés hypoglycémiants (sulfonylurées)

Les sulfamidés hypoglycémiants diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion insulinique endogène. Ils sont subdivisés en produits à plus longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération modifiée, glimépiride) et en produits à plus courte durée d'action (gliquidone). Le glibenclamide n'est plus commercialisé depuis septembre 2024. La gliquidone n'est plus commercialisée depuis février 2025.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- Les sulfamidés hypoglycémiants sont une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou de contre-indication à celle-ci. Les préparations à courte durée d'action donnent un risque plus faible d'hypoglycémie.[6]
- Les sulfamidés hypoglycémiants diminuent les complications microvasculaires du diabète de type 2 mais pas les complications macrovasculaires.[6]
- Le principal risque associé à l'utilisation des sulfamidés hypoglycémiants est l'hypoglycémie. Ce risque est d'autant plus marqué chez les patients âgés, dénutris ou insuffisants rénaux (voir les rubriques *"Interactions"* et *"Précautions particulières"*).

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Allergie aux sulfamidés.
- Combinaison avec des glinides.
- Glibenclamide, gliclazide et glimépiride: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout avec les produits à longue durée d'action et chez les personnes âgées (glibenclamide en particulier).
- Prise de poids modérée, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau et des muqueuses, avec allergie croisée avec les sulfamidés antibactériens, photosensibilisation.

- Rarement: ictère cholestatique, troubles hématologiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse: en raison du manque de données, l'usage des sulfamidés hypoglycémiants disponibles sur le marché belge est déconseillé.
- Allaitement: en raison du manque de données, l'usage des sulfamidés hypoglycémiants disponibles sur le marché belge est déconseillé.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*.
- Il n'y a pas de données évaluant les sulfamidés hypoglycémiants sur des critères forts chez la personne âgée.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.[18]
- L'insuffisance rénale est plus fréquente chez le patient âgé. Avec les sulfamidés hypoglycémiants, la prudence est de mise en présence d'une insuffisance rénale modérée (risque accru d'hypoglycémie) et ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (*voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, les sulfamidés hypoglycémiants sont parfois envisagés.

Interactions

- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux β-bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux. Le risque d'hypoglycémie est également augmenté en cas d'association aux IECA, aux sulfamidés antibactériens, aux fibrates et aux AINS.
- Les sulfamidés hypoglycémiants sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); leur effet hypoglycémiant peut être renforcé par interaction avec d'autres substrats du CYP2C9 ou avec des inhibiteurs du CYP2C9.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.

Précautions particulières

- Prudence en cas d'insuffisance rénale, surtout avec les produits à longue durée d'action, étant donné le risque d'hypoglycémie.
- Etant donné le risque d'hypoglycémie sévère associé à leur usage, les sulfamidés hypoglycémiants sont à éviter chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

Administration et posologie

- On débute par de faibles doses, surtout chez les personnes âgées, et on les augmente progressivement après une à deux semaines si le résultat est insuffisant.
- Les sulfamidés hypoglycémiants à courte durée d'action sont pris 20 à 30 minutes avant le repas afin d'améliorer la réponse précoce de l'insulinosécrétion et de limiter l'hyperglycémie postprandiale; les préparations à longue durée d'action peuvent être prises juste avant ou pendant le repas, habituellement le petit-déjeuner.

5.1.4. Glinides

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémiants mais leur mécanisme d'action, la stimulation de la sécrétion d'insuline, est comparable.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- L'effet du répaglinide apparaît plus rapidement par rapport à celui des sulfamidés hypoglycémiants et sa durée d'action est plus courte.
- Il n'y a pas de données quant à leur effet sur les complications à long terme du diabète.
- Le principal risque associé à l'utilisation des glinides est l'hypoglycémie. Ce risque est d'autant plus marqué chez les patients âgés, dénutris ou insuffisants rénaux (voir les rubriques *"Interactions"* et *"Précautions particulières"*).

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Combinaison aux sulfamidés hypoglycémiants.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité cutanées.
- Rarement: élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.
- Allaitement: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*.
- La répaglinide n'a pas été étudiée chez la personne âgée de plus de 75 ans.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.[18]
- L'insuffisance rénale est plus fréquente chez le patient âgé. Les glinides ne demandent pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale, contrairement aux sulfamidés hypoglycémiants (*voir 5.1.3. rubrique "Patients âgés"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (*voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, les glinides sont parfois envisagés.

Interactions

- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux β-bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux ainsi qu'en cas d'association aux IECA.

- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Le répaglinide est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Etant donné le risque d'hypoglycémie sévère associé à son usage, le repaglinide est à éviter chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

5.1.5. Glitazones

Les glitazones (syn. thiazolidinediones) diminuent la résistance à l'insuline au niveau musculo-squelettique ainsi que la production hépatique de glucose.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- La pioglitazone n'a qu'une place limitée en raison des effets indésirables possibles et de l'absence d'effet bénéfique sur les complications du diabète de type 2.[6]

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents, hématurie macroscopique non explorée.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout en association avec d'autres antidiabétiques.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Rétention hydrosodée, avec risque de déclencher ou d'aggraver une insuffisance cardiaque.
- Rarement: troubles de la fonction hépatique.
- Risque accru de fractures.
- Oedème maculaire.
- Risque légèrement accru de cancer vésical.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.
- Allaitement: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1. rubrique "Patients âgés"*.
- Il n'y a pas de données sur des critères forts avec la pioglitazone chez la personne âgée.
- Le risque d'insuffisance cardiaque et de fracture sont particulièrement préoccupants chez les personnes âgées, sans compter l'effet négatif sur le poids.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.

- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en cas d'utilisation concomitante d'insuline ou d'AINS.
- La pioglitazone est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Personnes âgées: compte tenu des risques liés à l'âge (en particulier le cancer de la vessie, les fractures et l'insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.
- Chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, la prudence est de rigueur: une instauration progressive du traitement, une adaptation lente de la dose et une surveillance étroite sont recommandées.
- La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de pioglitazone et d'insuline ou d'AINS (risque accru d'insuffisance cardiaque).
- Il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques au début du traitement et à intervalles réguliers.

5.1.6. Gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)

Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), une enzyme responsable de l'inactivation des hormones incrétines *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Le GLP-1 et le GIP sont des hormones intestinales qui assurent le contrôle glycémique, en ralentissant la vidange gastrique, en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β et en influençant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel.[27] Les seules données disponibles à propos de leur effet sur des complications du diabète sont issues d'études d'innocuité cardio-vasculaire qui n'ont pas montré d'augmentation ni de diminution du risque cardio-vasculaire.[28 29 30 6]

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Contre-indications

- Acidocétose.

Effets indésirables

- Hypoglycémie en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou l'insuline.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, douleurs articulaires.
- Rare: pancréatite, obstruction intestinale, problèmes biliaires, pemphygoïde bulleuse.
- Alogliptine et vildagliptine: aussi, rarement, troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations (pas ou peu d'informations). Un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson doit être pris en compte.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*.
- Les études ayant évalué les gliptines sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique *"Positionnement"*).
- La prévalence de l'insuffisance cardiaque étant plus élevée chez les patients âgés, la prudence est d'autant plus importante (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- La vildagliptine (et probablement les autres gliptines également) augmente le risque d'angio-œdème en cas d'usage concomitant avec des IECA (*voir 1.7.1.*).
- La linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La linagliptine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas d'antécédent de pancréatite.
- Alogliptine, saxagliptine et vildagliptine : prudence en cas d'insuffisance cardiaque.
- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

5.1.7. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)

Le dulaglutide, l'exénatide (qui n'est plus commercialisé depuis décembre 2024), le liraglutide et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas, et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- Les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments hypoglycémiants.[6] Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.[6]
- Le dulaglutide et le sémaglutide à usage sous-cutané sont administrés une seule fois par semaine. Le liraglutide est administré chaque jour. Le sémaglutide est aussi disponible sous forme orale [*voir Folia de juin 2021*].
- Le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide injectable ont un effet favorable sur le critère combiné mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortel et AVC non mortel chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires et dans une moindre mesure chez des patients sans antécédents cardiovasculaires [*voir Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019*].[31 32 33]
- Une étude a montré que le sémaglutide injectable exerce un effet favorable sur la progression de la néphropathie diabétique chez des patients à haut risque de progression de la maladie rénale et de complications (eGFR moyen de 47 ml/min et rapport albuminurie/créatininurie médian d'environ 600

mg/g) [*voir Folia de juillet 2026*].

- Certaines directives positionnent les analogues du GLP-1 injectables comme une solution de première intention lorsque l'on envisage un traitement injectable dans le diabète de type 2.[34]
- Le sémaglutide oral a également montré un effet favorable sur un critère combiné mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortel et AVC non mortel chez des patients à haut risque cardiovasculaire (voir Folia de janvier 2026). La meilleure acceptabilité de la forme orale chez les patients qui refusent les injections est à mettre en balance avec les exigences de prise (à jeun, eau limitée, attendre 30 min avant la prise alimentaire ou d'autres médicaments).
- Le liraglutide et le sémaglutide (à une dose plus élevée) ont également pour indication le contrôle du poids en cas d'obésité chez l'adulte ainsi que chez l'enfant à partir de 12 ans[35] [*voir 5.2.* et *5.2.1.*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte et, pour le dulaglutide et le liraglutide, chez l'enfant à partir de 10 ans, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.
- Liraglutide et sémaglutide par voie sous-cutanée (sous un autre nom commercial): aussi contrôle du poids chez l'adulte présentant une obésité, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique (*voir 5.2.*).

Contre-indications

- Acidocétose.

Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie (rarement sévère).
- Troubles gastro-intestinaux: nausées et diarrhées (très fréquents); dyspepsie, vomissements et douleurs abdominales (fréquents); obstruction intestinale (rare).
- Céphalées et vertiges (fréquent).
- Pancréatite (rare).
- Lithiase biliaire (peu fréquent à fréquent), cholécystites (rare).
- Réactions allergiques sévères dont anaphylaxie et angio-œdème (rare).
- Aspirations pulmonaires en cours d'anesthésie ou sédation profonde, conséquence du ralentissement de la vidange gastrique (signal).
- Risque suicidaire: signal (non univoque) sans preuve d'une relation de cause à effet.
- Un risque de rétinopathie diabétique est suggéré, en lien avec une diminution rapide de la glycémie (à confirmer).
- Sémaglutide: aussi atteinte ischémique du nerf optique (NAION) avec perte rapide de vision (1/10 000 cas par année d'utilisation) (voir *EMA PRAC juin 2025*).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse:
  - L'usage est déconseillé car il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations). Un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson doit être pris en compte.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*.
- Les études ayant évalué les analogues du GLP-1 sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (*voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, un analogue du GLP1 est parfois envisagé.

Interactions

- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux. En cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments et impact sur leurs effets. Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- Sémaglutide par voie orale: contient un excipient (salcaprozate de sodium) susceptible d'augmenter l'absorption d'autres médicaments. Il est conseillé d'administrer le sémaglutide oral séparément des autres médicaments. Une augmentation de la concentration sérique de lévothyroxine a été constatée en cas de prise simultanée avec le sémaglutide oral.

Précautions particulières

- **Intervention chirurgicale programmée ou examens endoscopiques sous anesthésie:** les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et pourraient augmenter le risque d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie. Les recommandations actuelles ne préconisent plus un arrêt systématique avant une intervention, mais une évaluation individuelle du risque, tenant compte notamment de l'indication, des symptômes évocateurs d'un ralentissement de la vidange gastrique et de la phase de traitement (le risque semblant plus élevé pendant la titration). Si un arrêt est décidé, les modalités restent discutées; en pratique, une suspension le jour de l'intervention pour les formes quotidiennes et une semaine auparavant pour les formes hebdomadaires est généralement proposée. Chez les patients à risque élevé, un régime liquide exclusif pendant les 24 heures précédant l'intervention peut être envisagé.[36] [37] [38] La reprise du traitement est conditionnée par une reprise correcte de l'alimentation.
- Tenir compte également de l'impact possible du ralentissement de la motilité gastro-intestinale sur la qualité de la préparation aux examens endoscopiques digestifs, et par conséquent sur leur fiabilité diagnostique.[39]
- Chez certains patients diabétiques de type 2 particulièrement insulinorequérants, l'ajout d'un analogue du GLP1 permet de réduire progressivement l'insuline. Cela nécessite un bon suivi étant donné qu'une diminution trop rapide de la dose d'insuline est associée à un risque accru d'acidocétose dans le diabète de type 2.
- En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère (telle que pancréatites), il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.
- Une réduction transitoire de l'efficacité des contraceptifs oraux est suspectée chez les patientes qui reçoivent des analogues du GLP-1 dans le cadre d'un traitement de l'obésité (*voir Folia de juillet 2025*; *voir 5.2.*). Or ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse.

5.1.8. Doubles analogues GIP/GLP-1

Le tirzépatide est un « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Il augmente la sécrétion d'insuline médiée par l'alimentation et la sensibilité à l'insuline. Il diminue également la sécrétion de glucagon, la prise alimentaire et retarde la vidange gastrique.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1*.
- Dans le diabète de type 2, le tirzépatide occupe actuellement une position proche de celles des analogues du GLP-1 (*voir 5.1.7*.).
- Il est efficace pour contrôler le diabète et le poids chez des diabétiques en excès pondéral (*voir Folia de septembre 2023*).
- Il est également efficace pour la perte de poids chez des personnes non diabétiques avec obésité ou surpoids avec des facteurs de comorbidité liés au poids (*voir Folia de novembre 2024*).
- L'effet sur le poids est plus marqué chez les patients non-diabétiques [*voir 5.2*. et *5.2.2*.].
- Une RCT a montré que le tirzépatide était comparable au dulaglutide (*voir 5.1.7*.) pour prévenir des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients diabétiques de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires.[40] Il n'y a pas d'autres données disponibles actuellement à propos de l'efficacité du tirzépatide sur d'autres complications associées au diabète de type 2 ou à l'obésité.
- Le profil d'innocuité est similaire à celui des analogues du GLP-1, avec principalement des troubles gastro-intestinaux. Certains effets indésirables graves sont mentionnés, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses. Le profil d'innocuité à plus long terme n'est pas connu.
- On ne dispose pas de données de sécurité chez les enfants de plus de 10 ans atteints de diabète de type 2 et pesant moins de 50 kg ou dont l'IMC est inférieur au 85ième percentile au début du traitement. Chez les enfants de moins de 60 kg, les données de sécurité étant limitées, la prudence est de mise lors de l'augmentation du tirzépatide à la dose de 10 mg.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (⩾ 10 ans) en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Contrôle du poids chez l'adulte, en complément des mesures hygiéno-diététiques en présence d'obésité ou de surpoids avec comorbidité.
- Ce médicament est remboursé sous certaines conditions dans le traitement du diabète de type 2 (situation au 01/03/2026).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Réaction au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue.
- Rarement: pancréatite, cholélithiase, insuffisance rénale aiguë, gastroparésie, angioedème et réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1*.
- Grossesse:
  - L'usage est déconseillé car il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions*

particulières").

- Allaitement: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce que l'expérience avec ces molécules est actuellement encore très limitée.

Interactions

- Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose. Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite. Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux. En cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.

Précautions particulières

- Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de pancréatite, d'hypoglycémie et de déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépatide.
- Les doubles analogues GIP/GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et pourraient augmenter le risque d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie (risque d'inhalation du contenu gastrique). Comme pour les analogues du GLP-1, la prudence est conseillée en cas de sédation profonde ou d'anesthésie générale, en particulier en présence de facteurs suggérant un ralentissement de la vidange gastrique (*voir 5.1.7. "Précautions particulières"* pour plus de détails).
- Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir rubrique *"Interactions"*).
- Une réduction transitoire de l'efficacité des contraceptifs oraux est suspectée chez les patientes qui reçoivent un double analogue GIP/GLP-1 dans le cadre d'un traitement de l'obésité (*voir Folia de juillet 2025*; *voir 5.2.*). Or ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse.
- Prudence chez les patients qui présentent une rétinopathie diabétique (RCP).

5.1.9. Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)

Les gliflozines sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal. Leur effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose provoquant ainsi une glucosurie. Le mécanisme qui explique leur effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque et rénale est encore insuffisamment connu.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant le diabète, *voir 5.1.*
- Les gliflozines entraînent une légère diminution du poids corporel[27], et sont associées à un faible risque d'hypoglycémie.[6]
- Chez les patients diabétiques de type 2 avec une macroangiopathie existante ou à haut risque cardio-vasculaire, on a montré:
  - des résultats encourageants sur certaines complications cardio-vasculaires (ischémiques) du diabète avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine; le bénéfice en valeur absolue est limité [voir commentaires concernant ces études dans les *Folia de février 2017 et Folia de mai 2019*].
  - une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (*voir Folia de février 2021*).

- un effet rénoprotecteur en cas de néphropathie diabétique avec albuminurie importante (⩾ 200 mg/g) [*voir Folia d'octobre 2019* et *Folia de février 2021*].

- Des études montrent également un effet bénéfique de la dapagliflozine et l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique avec albuminurie importante (⩾ 200 mg/g), indépendamment de la présence d'un diabète. Ces indications sont incluses dans le RCP et un remboursement est prévu, sous certaines conditions (situation au 1/03/2026) [*voir 1.3.*, *Folia de février 2021*, *Folia de juin 2021*, *Folia de septembre 2021*, *Folia d'octobre 2021*, *Folia de mai 2022* et *Folia de septembre 2023*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 10 ans, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.
- Dapagliflozine et empagliflozine: aussi insuffisance cardiaque chronique symptomatique et maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète.

Contre-indications

- Antécédent d'acidocétose sous gliflozine sans autre événement déclenchant identifié.
- Diabète de type 1

Effets indésirables

- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Très fréquent: candidose génitale chez la femme, symptômes d'hypovolémie chez les personnes âgées ⩾ 75 ans.
- Fréquent: infections urinaires (généralement bactériennes, rarement à Candida), candidoses génitales chez l'homme, polyurie avec conséquences (soif, constipation, vertiges), polyglobulie (réversible), probablement sans impact clinique défavorable.
- Plus rarement, hypotension et syncope.
- Parfois: élévation transitoire de la créatininémie.
- Risque d'acidocétose diabétique « de présentation atypique » (sans hyperglycémie majeure) nécessitant une hospitalisation urgente; les patients doivent être informés des symptômes d'alerte comme nausées ou vomissements, douleurs épigastriques, soif excessive, respiration rapide et profonde, confusion, somnolence.
- Fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier (rare).
- Canagliflozine: risque accru de fractures, surtout chez les patients âgés, pourrait être lié à une diminution de la densité minérale osseuse.
- Canagliflozine: risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs dans 2 RCTs à large échelle. Un effet de classe est possible.
- Dapagliflozine et empagliflozine: possibilité d'un risque accru de certains cancers (plan de gestion des risques EMA, études en cours).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge du diabète durant la grossesse et l'allaitement, *voir 5.1.*
- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations (pas ou peu d'informations). Un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson doit être pris en compte.

Patients âgés

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, *voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*.

- Les études ayant évalué les gliflozine sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (*voir 5.1.* rubrique *"Patients âgés"*). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, une gliflozine est parfois envisagée.

Interactions

- Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association de plusieurs antidiabétiques entre eux. En cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie après la prise d'alcool.
- Tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes. La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- L'empagliflozine et la canagliflozine sont des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'efficacité hypoglycémiante des gliflozines diminue lorsque la clairance rénale de créatinine est inférieure à 60 ml/min.
- Il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite.
- En raison d'un risque décrit d'amputations des membres inférieurs avec certaines gliflozines (*voir Folia d'août 2017*), un contrôle régulier des pieds est conseillé.
- Prudence chez les patients qui présentent un risque d'hypovolémie tels que les patients sous diurétiques ou les personnes âgées. Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,…) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de la gliflozine pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- Il est conseillé d'interrompre temporairement les gliflozines en cas d'intervention chirurgicale majeure (entre 1 et 4 jours avant, selon les sources) ou d'hospitalisation pour une maladie grave, jusqu'à ce que le patient se stabilise, en raison du risque de déshydratation, de troubles électrolytiques et d'acidocétose diabétique.
- Risque d'acidocétose diabétique de présentation atypique : le screening des facteurs de risques (situations aigües avec risque de déshydratation ou de jeûne prolongé, situations de réduction de dose d'insuline, …) et un monitoring sont conseillés.

5.1.10. Associations

Le bénéfice possible en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 5.1.2. (metformine)*, *5.1.6. (gliptines)*, *5.1.9. (gliflozines)*, *5.1.1. et 5.1.7.*.

5.2. Obésité

Les médicaments contre l'obésité sont répartis entre différentes catégories, en fonction de leur mode d'action. Certains exercent une action (neuro-)hormonale en activant le système des incrétines (analogues du GLP-1 et doubles analogues GIP/GLP-1) alors que d'autres exercent leur action directement sur le système digestif (orlistat)

ou sur le système nerveux central (naltrexone-bupropione).

Positionnement

- Voir aussi les guidelines du WOREL *"prise en charge multimodale de l'obésité chez l'adulte"* et *"prise en charge multimodale de l'obésité chez l'enfant"*.
- L'obésité, caractérisée par un excès de masse graisseuse, est définie généralement par un indice de masse corporelle (IMC) ⩾ 30 kg/m² et s'accompagne d'un risque accru de comorbidités (notamment diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, apnée du sommeil, arthrose) et de mortalité prématurée. Cependant, l'IMC seul ne permet pas une évaluation fine du risque individuel.[41]
- Un traitement médicamenteux n'a de sens que dans le cadre d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, en association à d'autres mesures (p.ex. modifications diététiques, activité physique, thérapie comportementale). Ce traitement concerne les patients présentant une surcharge pondérale importante (IMC ⩾ 30 kg/m², ou IMC ⩾ 27 kg/m² en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou hyperlipidémie).[42 43]
- Quelle que soit la méthode utilisée, la reprise progressive du poids perdu après son arrêt représente un défi majeur pour la prise en charge à long terme de l'obésité.
- Le liraglutide et le sémaglutide, analogues du GLP-1, ont pour indication le diabète de type 2 et, à des doses plus élevées, la prise en charge du poids (*voir 5.2.1.* pour plus de détails). Le tirzépatide, double analogue GIP/GLP-1, a également la double indication (*voir 5.2.2.* pour plus de détails). L'orlistat ainsi que l'association naltrexone+ bupropione ont, quant à eux, uniquement la prise en charge du poids pour indication (*voir 5.2.3.* et *5.2.4.* pour plus de détails). Pour chacun de ces médicaments, l'indication s'inscrit en complément de mesures hygiénodiététiques.
- On constate un usage *off-label* de l'Ozempic® et du Rybelsus® (commercialisées dans le traitement du diabète de type 2), ce qui a un impact sur la disponibilité de ces spécialités pour les patients diabétiques (voir Folia d'avril 2025).
- L'utilité de la metformine (usage *off-label*) dans le traitement de l'obésité est limitée, car la perte de poids attribuée à la metformine est faible.[44 41]
- L'utilisation, dans le cadre de l'obésité, d'hormones thyroïdiennes et/ou de dérivés de l'amphétamine, éventuellement dans des préparations magistrales, a une balance bénéfice/risque négative. En effet, on manque de données quant à leur efficacité et leur sécurité d'emploi dans cette indication. La dépendance aux amphétamines est également un risque à prendre en compte.
- Enfants et adolescents: les traitements pharmacologiques de l'obésité ont été majoritairement étudiés chez l'adulte. Lorsqu'un médicament est envisagé chez un enfant ou un adolescent, initier la prescription relève des soins spécialisés et s'inscrit toujours dans le cadre d'une prise en charge globale associant des interventions non médicamenteuses (voir le guideline du WOREL *"Prise en charge multimodale de l'obésité chez l'enfant"*). Les analogues du GLP-1 et l'orlistat ont été évalués, en association avec des modifications du mode de vie, chez un nombre limité de patients de moins de 18 ans et sur une courte durée (6 mois en moyenne): à partir de 6 ans pour le liraglutide[45 46], à partir de 10 ans pour l'orlistat[47] et à partir de 12 ans pour le sémaglutide injectable.[48] Aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible chez les moins de 18 ans pour le tirzépatide (dans le cadre du traitement de l'obésité) ni la combinaison naltrexone/bupropione.
- Le setmélanotide a pour indication le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim liées à certaines maladies rares (*voir 20.2.*).

Précautions particulières

- Chez les patientes souffrant d'obésité, l'instauration d'un traitement médicamenteux de la perte de poids est associée à un risque accru de grossesses non planifiées. Or, en l'absence de données de sécurité suffisantes, ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse. Les analogues du GLP-1 et le tirzépatide, qui ralentissent la motilité gastrointestinale, peuvent réduire transitoirement l'efficacité des contraceptifs oraux (*voir Folia de juillet 2025*). C'est également le cas de l'orlistat, en raison des diarrhées

importantes qu'il peut provoquer.

- Chez les patients souffrant d'obésité débutant une perte de poids, il est important d'anticiper une diminution des besoins en certains traitements (antihypertenseurs, antidiabétiques, lévothyroxine) afin d'éviter le surdosage et d'adapter régulièrement les posologies en fonction de l'évolution clinique et biologique.[49 50]

5.2.1. Analogues du GLP-1

Le liraglutide et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrétine glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Il s'agit d'une hormone intestinale qui augmente la sécrétion d'insuline, réduit celle du glucagon et ralentit la vidange gastrique. La prise alimentaire est réduite suite à une augmentation de la sensation de satiété et une réduction de la sensation de faim.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant l'obésité, *voir 5.2*.
- Les analogues du GLP-1 ont pour indication le diabète de type 2 (*voir 5.1.7*.). Certains d'entre eux ont également été évalués dans l'obésité, à des doses plus élevées que dans le diabète et en association à une adaptation du mode de vie.
  - Le liraglutide entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 5% en comparaison au placebo. Celle-ci est surtout marquée la première année du traitement (effet plateau).[51] Les résultats à long terme (>3 ans) et les effets positifs sur certaines pathologies associées à l'obésité (prévention du diabète, apnées du sommeil, événements cardiovasculaires chez les patients non-diabétiques) ne sont pas clairement établis.[52 53] La reprise de poids est progressive à l'arrêt du traitement (*voir Folia de janvier 2017* et *Folia d'août 2022*).
  - Le sémaglutide injectable entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 11% en comparaison au placebo.[51] Celle-ci est également surtout marquée la première année et l'on constate également une reprise de poids progressive à l'arrêt du traitement (*voir Folia d'avril 2021* et *Folia d'avril 2023*). On ne dispose pas de données d'efficacité au-delà de 4 ans.[54] Le sémaglutide injectable à dose élevée et associé à une adaptation du mode de vie, a montré, dans l'obésité et en dehors du diabète, un bénéfice significatif sur des pathologies associées à l'obésité: d'une part sur les événements cardiovasculaires majeurs, mais uniquement en prévention secondaire (*voir Folia de janvier 2024*) et d'autre part sur la douleur et la mobilité, chez des patients présentant une arthrose du genou.[55]
  - Le sémaglutide oral à la dose de 50 mg/j entraîne une perte de poids supplémentaire similaire à celle du sémaglutide injectable.[56] La prise en charge de l'obésité n'est pas une indication officielle du sémaglutide oral (situation au 1/03/2026).
- Les effets positifs des analogues du GLP-1 dans l'obésité doivent être mis en balance avec leur sécurité d'emploi. Le profil de sécurité à long terme, en particulier à dose élevée, reste encore insuffisamment documenté. Un risque suicidaire accru a été évoqué, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi à ce jour (*voir EMA PRAC avril 2024*). La perte associée, non négligeable, de la masse musculaire soulève d'importantes interrogations.[57] Il en va de même pour la dégradation de paramètres cardio-métaboliques (glycémie, tension artérielle, cholestérolémie) observée à l'arrêt du traitement.[57] Par ailleurs, en cas d'utilisation à grande échelle, il faut également tenir compte des effets indésirables rares mais graves. La reprise de poids progressive à l'arrêt du traitement est également un paramètre à prendre en compte (*voir Folia de mai 2026*).
- On constate un usage *off-label* de l'Ozempic® et du Rybelsus® (commercialisées dans le traitement du diabète de type 2), ce qui a un impact sur la disponibilité de ces spécialités pour les patients diabétiques (*voir Folia d'avril 2025*).

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes

présentant une obésité (IMC ⩾ 30kg/m^2) ou en surcharge pondérale (IMC ⩾ 27kg/m^2) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. pré-diabète ou diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée, apnées du sommeil).
- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les enfants à partir de 12 ans présentant une obésité et un poids supérieur à 60kg.
- Liraglutide: aussi prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les enfants à partir de 6 ans présentant une obésité et un poids de 45 kg ou plus.

Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie (rarement sévère).
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, diarrhées, vomissements et douleurs abdominales (très fréquents); dyspepsie (fréquent); obstruction intestinale (rare).
- Pancréatite (rare).
- Lithiase biliaire (fréquent), cholécystites (rare).
- Réactions allergiques sévères dont anaphylaxie et angio-œdème (rare).
- Aspirations pulmonaires en cours d'anesthésie ou sédation profonde (conséquence du ralentissement de la vidange gastrique (signal).
- Risque suicidaire: signal (non univoque) sans preuve d'une relation de cause à effet.
- Sémaglutide: aussi atteinte ischémique du nerf optique (NAION) avec perte rapide de vision (1/10 000 cas par année d'utilisation) (voir *EMA PRAC janvier 2025*).

Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
- Grossesse:
  - L'usage est déconseillé car il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*)
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations). Un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson doit être pris en compte.

Interactions

- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments et impact sur leurs effets. Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

Précautions particulières

- **Intervention chirurgicale programmée ou examens endoscopiques sous anesthésie:** les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et pourraient augmenter le risque d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie. Les recommandations actuelles ne préconisent plus un arrêt systématique avant une intervention, mais une évaluation individuelle du risque, tenant compte notamment de l'indication, des symptômes évocateurs d'un ralentissement de la vidange gastrique et de la phase de traitement (le risque semblant plus élevé pendant la titration). Si un arrêt est décidé, les modalités restent discutées; en pratique, une suspension le jour de l'intervention pour les formes quotidiennes et une semaine auparavant pour les formes hebdomadaires est généralement proposée. Chez les patients à risque élevé, un régime liquide exclusif pendant les 24 heures précédant l'intervention peut être envisagé.[36] [37] [38] La reprise du traitement est conditionnée par une reprise correcte de l'alimentation.
- Tenir compte également de l'impact possible du ralentissement de la motilité gastro-intestinale sur la

qualité de la préparation aux examens endoscopiques digestifs, et par conséquent sur leur fiabilité diagnostique.[39]
- En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère (telle que pancréatites), il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.
- Une réduction transitoire de l'efficacité des contraceptifs oraux est suspectée chez les patientes qui reçoivent des analogues du GLP-1 dans le cadre d'un traitement de l'obésité (*voir Folia de juillet 2025*). Or ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse.

5.2.2. Doubles analogues GIP/GLP-1

Le tirzépatide est un "double agoniste" à la fois du GLP1 et du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Il s'agit d'hormones intestinales qui augmentent la sécrétion d'insuline, réduisent celle du glucagon et ralentissent la vidange gastrique. La prise alimentaire est réduite suite à une augmentation de la sensation de satiété et une réduction de la sensation de faim. La spécialité, qui a la double indication « diabète » et « obésité » dans son RCP, est reprise avec les antidiabétiques (*voir 5.1.8.*).

Positionnement

- Pour des informations générales concernant l'obésité, *voir 5.2.*
- Le tirzépatide, un double analogue GIP/GLP-1 a pour indication à la fois le diabète de type 2 et la perte de poids chez des personnes (diabétiques ou non) avec obésité ou surpoids et facteurs de comorbidité liés au poids (*voir Folia de septembre 2023* et *Folia de novembre 2024*).
- Chez des patients adultes souffrant d'obésité, le tirzépatide associé à une adaptation du mode de vie entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 12 à 17 %, en comparaison au placebo.[51]
- Des bénéfices sur certaines pathologies associées à l'obésité ont été observés (ea apnées du sommeil[58] , insuffisance cardiaque[59] , …), possiblement en lien avec la perte de poids obtenue.
- Une RCT a montré que le tirzépatide était comparable au dulaglutide (*voir 5.1.7.*) pour prévenir des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients diabétiques de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires. Il n'y a pas de données disponibles actuellement à propos de l'efficacité du tirzépatide sur des événements cardiovasculaires majeurs en dehors du diabète.
- Concernant la sécurité, les doubles agonistes GIP/GLP-1 soulèvent globalement les mêmes interrogations que les analogues du GLP-1 (*voir 5.2.1.*). Le recul à long terme reste limité et, dans une perspective d'utilisation à large échelle, la possibilité d'effets indésirables rares mais graves doit également être prise en compte. La perte de masse maigre, la reprise pondérale après l'arrêt du traitement et la dégradation secondaire des paramètres cardio-métaboliques constituent également des points d'attention importants (*voir Folia de mai 2026*).
- La spécialité contenant le tirzépatide se trouve dans le chapitre à propos du diabète (*voir 5.1.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes présentant une obésité (IMC ⩾ 30kg/m2) ou en surcharge pondérale (IMC ⩾ 27kg/m2) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. pré-diabète ou diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée, apnées du sommeil).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Réaction au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue.
- Rarement: pancréatite, cholélithiase, insuffisances rénales aiguës, gastroparésie, angioedème et réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
- Grossesse:
  - L'usage est déconseillé car il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*)
- Allaitement: l'usage est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose. Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (RCP). Un impact sur l'efficacité de la contraception orale est suspecté (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

Précautions particulières

- Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de pancréatite, d'hypoglycémie (si diabète) et de déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépatide.
- Les doubles analogues GIP/GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et pourraient augmenter le risque d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie (risque d'inhalation du contenu gastrique). Comme pour les analogues du GLP-1, la prudence est conseillée en cas de sédation profonde ou d'anesthésie générale, en particulier en présence de facteurs suggérant un ralentissement de la vidange gastrique (*voir 5.1.7.* rubrique *"Précautions particulières"* pour plus de détails).
- Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir rubrique *"Interactions"*).
- Une réduction transitoire de l'efficacité des contraceptifs oraux est suspectée chez les patientes qui reçoivent un double analogue GIP/GLP-1 dans le cadre d'un traitement de l'obésité (*voir Folia de juillet 2025*). Or ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse.

5.2.3. Orlistat

5.2.4. Naltrexone + bupropione

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes (*voir 10.5.3.*). La bupropione (syn. amphébutamone) est un inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de dopamine, déjà proposée pour la prise en charge de la dépression (*voir 10.3.*) et du sevrage tabagique (*voir 10.5.2.1.*). Ces principes actifs exercent une action sur les centres hypothalamiques de la faim et de la récompense.

Positionnement

- Pour des informations générales concernant l'obésité, *voir 5.2.*
- L'association naltrexone + bupropione a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à des mesures hygiéno-diététiques.[42] La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques. La bupropione est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (*voir 10.5.2.1.*).
- L'association entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 4% en comparaison au placebo.[51] On ignore si cet effet se maintient dans le temps.[60]
- Son profil de sécurité au-delà de 1 an, en particulier sur le plan cardiovasculaire, est mal connu.[61]
- En attendant les résultats d'une étude de sécurité cardiovasculaire (prévus pour 2028), l'EMA préconise un suivi annuel et l'arrêt du traitement en cas d'aggravation du risque cardiovasculaire ou de non persistance de la perte de poids.

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes présentant une obésité (IMC ⩾ 30kg/m^2) ou en surcharge pondérale (IMC ⩾ 27kg/m^2) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée).

Contre-indications

- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Antécédents de convulsions, anorexie-boulimie, troubles bipolaires.
- Tumeur avérée du système nerveux central.
- Sevrage d'alcool ou de benzodiazépines.
- Traitement concomitant par naltrexone, bupropione, IMAO ou opioïdes.
- Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

- (Très) fréquents: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hypertension artérielle (parfois sévère).
- Parfois: réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECG.

Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant la grossesse (pas ou peu d'informations concernant chacun des 2 composants).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations concernant chacun des 2 composants).

Interactions

- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas de risque suicidaire, symptômes neuropsychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire.
- Le traitement doit être arrêté après 16 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids corporel initial (RCP) et après 1 an en cas d'accroissement du risque cardiovasculaire et/ou non maintien de la perte de poids.
- Il n'y a pas de données d'efficacité ni de sécurité chez l'enfant de moins de 18 ans.

5.3. Pathologie de la thyroïde

Ce chapitre reprend:

- les hormones thyroïdiennes
- la thyrotropine alfa
- les antithyroïdiens
- l'iode.

5.3.1. Hormones thyroïdiennes

La lévothyroxine (tétraiodothyronine ou T_4) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou T_3).
La demi-vie de la T_4 est de 6 à 7 jours, et en cas de prises journalières, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après 6 à 8 semaines; l'effet peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Positionnement

- Le traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie est une indication bien documentée des hormones thyroïdiennes.[62] Leur utilisation est abandonnée dans la plupart des goitres multinodulaires non toxiques ainsi que dans le traitement des nodules bénins.[63]
- L'utilisation des hormones thyroïdiennes dans l'obésité[64] et dans les cas d'aménorrhée ou de stérilité non liée à des troubles thyroïdiens n'a pas d'intérêt et est dangereuse en raison du risque de thyrotoxicose.[65]
- L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré [*voir Folia de mars 2019*], par contre un suivi biologique est parfois utile (voir rubrique *"Patients âgés"* pour plus de détails).[66] L'intérêt du traitement se discute en cas de taux de TSH > 10 mU/L [*voir Folia de mars 2019*] ou en cas d'infertilité et de désir de grossesse.[67] Il existe des recommandations spécifiques de traitement chez la femme enceinte. Chez les personnes âgées jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L, la balance bénéfice-risque du traitement est défavorable (*voir Folia de juin 2022* et rubrique "patients âgés").[68]
- Il n'y a pas de consensus à propos d'un dépistage systématique des anomalies de la fonction thyroïdienne. Certains médicaments (amiodarone, lithium, iode …) peuvent induire des troubles thyroïdiens, ce qui justifie une surveillance.[69]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien (mais voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Traitement substitutif après chirurgie de la glande thyroïde, en fonction de l'état hormonal postopératoire.
- Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie (à l'exception de la femme enceinte; voir la rubrique *"Grossesse"*).

Contre-indications

- Thyrotoxicose non traitée.

Effets indésirables

- Fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique.
- Fractures.
- Agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations.
- Surtout en cas d'utilisation de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose.

Grossesse

- Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse; risques pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne.
- **Pendant la grossesse, en cas de traitement suppresseur d'une hyperthyroïdie, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec l'antithyroïdien.** L'objectif est de limiter la dose d'antithyroïdien (qui est susceptible de traverser la barrière placentaire) au strict nécessaire et réduire ainsi le risque d'hypothyroïdie fœtale.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'hypothyroïdie clinique est la même que chez les personnes plus jeunes et l'administration de lévothyroxine est justifiée (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- La lévothyroxine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

- Il est préférable de débuter le traitement par de faibles doses, à n'augmenter que très progressivement jusqu'à atteindre la dose d'entretien, à ajuster en fonction de la réponse clinique et de l'évolution de la TSH (*voir la fiche médicamenteuse*).
- Un surdosage faible mais prolongé accroît le risque de fractures ostéoporotiques chez la femme ménopausée, ainsi que le risque de fibrillation auriculaire chez les personnes âgées. Il est nécessaire de surveiller régulièrement l'adéquation de la dose.
- En présence d'une hypothyroïdie subclinique, la probabilité d'un retour à la normale est d'autant plus élevée que la TSH est faiblement majorée. Certaines recommandations proposent la répétition du dosage de la TSH avec éventuellement un contrôle des anticorps antithyroïdiens.[70] [71] [69] [72] Si l'hypothyroïdie subclinique est confirmée, surtout si la TSH > 10 mU/L, ou en présence d'anticorps, il y a un risque accru d'évolution vers une hypothyroïdie clinique. Chez les personnes âgées jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L, la balance bénéfice-risque du traitement est défavorable (*voir Folia de juin 2022*).
- Le sigle "80+" à côté de la lévothyroxine indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine en cas de prise simultanée de fer, de magnesium, de calcium, d'antiacides; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué.
- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine en cas de prise simultanée d'aliments. Un délai de 30 minutes suffit dans la plupart des cas. Pour les produits laitiers et les produits à base de soja, un intervalle de 60 minutes entre les prises est indiqué (voir rubrique *"posologie"*).
- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP.
- La lévothyroxine renforce l´effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.
- La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments hypoglycémiants.
- Une augmentation de la concentration sérique de lévothyroxine a été constatée en cas de prise simultanée avec le sémaglutide oral.
- Les estrogènes par voie orale, les inducteurs enzymatiques (tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine) et certains inhibiteurs de la protéase virale peuvent diminuer la concentration de thyroxine libre. Il peut donc être nécessaire de surveiller la TSH et, le cas échéant, d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux, inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs de la protéase virale.

Précautions particulières

- **La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite (***voir Intro.6.2.***).**
- En cas d'hypothyroïdie sévère, d'affection cardiaque et chez les patients âgés, la prudence s'impose tout particulièrement étant donné que les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde. La dose initiale doit être réduite et l'augmentation de la dose doit se faire de façon très graduelle.
- L´initiation d´un traitement de lévothyroxine chez des patients diabétiques, peut nécessiter une augmentation des doses d´insuline ou d´antidiabétiques oraux.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.

Posologie

- La dose d'entretien habituelle de lévothyroxine chez l'adulte est de 75 à 150 µg par jour. Celle-ci est déterminée en fonction de l'évolution clinique et des taux de TSH.
- Chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires, débuter le traitement par de faibles doses de

lévothyroxine (12,5 à 25 µg par jour) et augmenter les doses de manière progressive.
- Chez les patients âgés: voir rubrique *"Patients âgés"*.
- Dosage de la TSH, 6 semaines après chaque changement de dose, puis annuellement quand le traitement est stabilisé.
- Une seule prise journalière de lévothyroxine suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner (60 minutes si le petit déjeuner contient des produits laitiers ou à base de soja), sans autre médicament. Une prise le soir au coucher, au moins 3 heures après le souper est une alternative (*voir Folia de décembre 2023*).

5.3.2. Thyrotropine alfa

Positionnement

- La thyrotropine alfa est une hormone thyréotrope recombinante, utilisée à des fins diagnostiques et thérapeutiques, entre autres en préparation à l'administration d'iode radioactif en cas de carcinome de la thyroïde.[73]

5.3.3. Antithyroïdiens

Positionnement

- Les thioamides (syn. thiourées) sont les seuls antithyroidiens disponibles en Belgique et ils représentent le traitement médicamenteux de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow.[74] [75] Le thiamazol est la molécule la mieux documentée mais elle est déconseillée lors du premier trimestre de la grossesse.[76]
- En cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique, les solutions non-médicamenteuses (càd chirurgie ou traitement à l'iode-131) sont souvent préférées.[77] [75] Les antithyroïdiens sont parfois utilisés, en cas de contre indication à ces méthodes.[75] Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.[78] [79]
- Un β-bloquant, tel le propranolol, peut être indiqué pour atténuer les symptômes dans la thyrotoxicose ou la crise thyrotoxique et éviter les problèmes cardiaques (*voir 1.5.*); le propranolol inhibe en outre la conversion de T_4 en T_3.[80]
- Les antithyroïdiens sont aussi parfois utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients à risque de mauvaise tolérance des effets de l'iode, en particulier, les patients âgés (indication non reprise dans le RCP).
- Il n'y a pas de consensus à propos d'un dépistage systématique des anomalies de la fonction thyroïdienne. Certains médicaments (amiodarone, lithium, iode ...) peuvent induire des troubles thyroïdiens, ce qui justifie une surveillance.[69]

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperthyroïdie due à la maladie de Graves-Basedow, surtout chez les patients de moins de 40 ans.
- Préparation à la strumectomie ou à un traitement par l'iode radioactif.

Contre-indications

- Thiamazol: insuffisance hépatique (RCP).
- Thiamazol: antécédent de pancréatite.

Effets indésirables

- Hypothyroïdie (réversible à l'arrêt du traitement), goitre.
- Rash, prurit, perte de cheveux, troubles gastro-intestinaux.
- Agranulocytose, le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement (réversible mais grave, voir la rubrique *"Précautions particulières")*.

- Rarement: hépatite grave et vasculite (risque plus élevé avec le propylthiouracile), arthrite.

Grossesse et allaitement

- La thyrotoxicose représente une menace sérieuse pour l'évolution normale de la grossesse.
- Avec le propylthiouracile et le thiamazol, des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, goitre) peuvent survenir chez le nouveau-né (rare).
- Avec ces deux antithyroïdiens, un risque accru de tératogénicité a été décrit; ce risque est plus élevé avec le thiamazol. **Le thiamazol est dès lors déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse.** Si un antihyroïdien s'avère nécessaire peu de temps avant la conception et durant le premier trimestre, le propylthiouracile est conseillé. Le thiamazol est cependant à préférer durant les deuxième et troisième trimestres étant donné le risque plus élevé d'hépatotoxicité chez la mère avec le propylthiouracile.
- **Pendant la grossesse, en cas de traitement suppresseur d'une hyperthyroïdie, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec l'antithyroïdien.** L'objectif est de limiter la dose d'antithyroïdien (qui est susceptible de traverser la barrière placentaire) au strict nécessaire et réduire ainsi le risque d'hypothyroïdie fœtale.

Patients âgés

- Tant les hyperthyroïdies médicamenteuses que la maladie de Basedow peuvent être sources de fibrillation auriculaire et de fragilisation osseuse, en particulier chez la personne âgée.
- L' ophtalmopathie sévère est plus susceptible de se développer chez les hommes plus âgés.
- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'hyperthyroïdie clinique est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). En cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique chez le patient âgé, les antithyroïdiens à faible dose sont particulièrement efficaces.[75]
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. En présence d'une hyperthyroïdie, l'avis d'un spécialiste est requis et la balance bénéfice/risque des traitements possibles doit être évaluée au cas par cas.

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K consécutive au ralentissement de la métabolisation des facteurs de coagulation.

Précautions particulières

- Etant donné le risque d'agranulocytose, il faut avertir le patient qu'il doit signaler immédiatement tout épisode fébrile ou signe d'infection. Un contrôle hématologique hebdomadaire est nécessaire le premier mois (selon le RCP) et en cas d'infection.
- Souvent des hormones thyroïdiennes sont associées pour traiter une hypothyroïdie iatrogène ou une hypertrophie de la thyroïde suite à l'emploi d'antithyroïdiens.
- Il est important de contrôler l'hématologie et la fonction hépatique avant de débuter le traitement.

Posologie

- La posologie ci-dessous est celle du début du traitement. La thyrotoxicose sévère peut nécessiter une posologie plus élevée.
- Des doses élevées doivent être données aussi longtemps que les signes d'hyperthyroïdie persistent et que les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sont élevées.
- Dans la maladie de Graves-Basedow, la dose est progressivement réduite en fonction des paramètres thyroïdiens jusqu'à une dose d'entretien qui est poursuivie au minimum 12 à 18 mois, jusqu'à la stabilisation clinique et biologique.

5.3.4. Iode

Positionnement

- L'iode est parfois utilisé lors d'une crise thyrotoxique ou en préparation à une intervention chirurgicale.[81]
- L'iode radioactif à faible activité (de l'ordre des microcuries) est utilisé à des fins diagnostiques.[82] Il est utilisé à une activité élevée (de l'ordre des millicuries) dans le traitement de certaines formes de thyrotoxicose[83][84][85] et de cancer thyroïdien.[86]
- Pour la prévention des effets néfastes de l'iode radioactif sur la thyroïde en cas d'accident nucléaire, les autorités belges mettent des comprimés d'iodure de potassium à disposition des habitants des zones à risque [*voir Folia de janvier 2024*].

5.4. Hormones sexuelles

Sont repris dans ce chapitre:

- les estrogènes
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- les progestatifs
- les androgènes et les stéroïdes anabolisants
- les antiandrogènes
- les analogues de la gonadoréline
- les antagonistes de la gonadoréline
- les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone.

Le chapitre 6. reprend les hormones sexuelles utilisées dans le cadre de la contraception (*voir 6.2.*), du traitement des plaintes liées à la ménopause et de la substitution hormonale (*voir 6.3.*), de la procréation assistée (*voir 6.5.*), et de la suppression de la lactation (*voir 6.8.*), de même que les progestatifs (*voir 6.6.*) et les antiprogestatifs (*voir 6.7.*). Les inhibiteurs de l'aromatase sont discutés au point *13.4.3.*

5.4.1. Estrogènes

Les estrogènes sont utilisés dans le cadre de la substitution hormonale et du traitement des plaintes liées à la ménopause (*voir 6.3.*), de la contraception (*voir 6.2.*) et en préparation au transfert d'embryon (*voir 6.5.*). Les estrogènes naturels (estradiol, estrone et estriol) subissent, après administration orale, un important effet de premier passage hépatique. Ceci peut être évité par une administration parentérale (vaginale, transdermique ou intramusculaire); des esters à longue durée d'action sont utilisés par voie intramusculaire. L'éthinylestradiol est un dérivé synthétique qui subit un effet de premier passage hépatique moins important; il est principalement utilisé dans les contraceptifs estroprogestatifs (*voir 6.2.*).

5.4.2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

Ces médicaments exercent, suivant les tissus, des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux estrogènes. Le clomifène et le tamoxifène étaient auparavant appelés "antiestrogènes". Le clomifène est repris avec les médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée (*voir 6.5.*), le raloxifène avec les médicaments contre l'ostéoporose (*voir 9.5.3.*), le tamoxifène et le fulvestrant avec les médicaments antitumoraux (*voir 13.4.*).

5.4.3. Progestatifs

Les progestatifs sont utilisés dans le cadre de la contraception (*voir 6.2.*), de la substitution hormonale (*voir 6.3.*) et dans diverses indications gynécologiques (*voir 6.6.*).

5.4.4. Androgènes et stéroïdes anabolisants

Positionnement

- Chez l'adulte présentant un hypogonadisme masculin avec diagnostic clairement établi, le traitement substitutif par androgènes se montre efficace.[87]
- Pour la nandrolone, l'effet anabolisant est plus prononcé que l'effet androgénique. L'utilisation de la nandrolone en cas de cachexie ou en période postopératoire est discutable.[88]
- La balance entre les bénéfices attendus et les risques potentiels du traitement doit être évaluée au cas par cas. Il n'y a pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un faible taux de testostérone en l'absence de symptômes hypogonadiques.[89] Il n'y a plus de forme orale de testostérone sur le marché en Belgique et la biodisponibilité de la voie cutanée est aléatoire.
- Les androgènes sont aussi utilisés dans la dysphorie de genre avec désir de masculinisation (indication non reprise dans le RCP).
- L'usage de stéroïdes anabolisants (aussi sous forme de suppléments) dans le cadre de la prise de masse musculaire (ea 'body-building') peut donner lieu à un risque accru de décès, d'infertilité, de maladies cardiovasculaires, de maladie mentale et d'adoption de comportements à risque ainsi qu'à des lésions hépatiques sévères.[90 91 92 93]

Indications (synthèse du RCP)

- Androgènes
  - Traitement de substitution dans l'hypogonadisme primaire ou secondaire masculin.
  - Hypopituitarisme.
  - Retard de croissance et de développement en cas de retard pubertaire.
  - Dysfonction érectile par déficience androgénique.
- Anabolisants (nandrolone)
  - Bilan azoté négatif, p.ex. après des maladies débilitantes, des traumatismes, des interventions chirurgicales (voir rubrique *"Positionnement"*).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Carcinome de la prostate.
- Tumeurs hépatiques ou antécédents (RCP).

Effets indésirables

- Action virilisante chez la femme et le sujet prépubère, en fonction de la préparation et de la dose utilisées, parfois déjà avec des doses très faibles.
- Augmentation de la libido, priapisme.
- Atrophie testiculaire, anomalies du sperme, gynécomastie.
- Rétention hydrosodée, hypercalcémie, dyslipidémie, troubles hépatiques (rarement avec ictère cholestatique).
- Érythrocytose augmentant la viscosité sanguine, ce qui comporte un risque de complications thromboemboliques principalement veineuses, mais possiblement artérielles également, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, patients souffrant d'apnée du sommeil) et en cas de doses supraphysiologiques.
- Les données concernant la sécurité cardiovasculaire avec la forme transdermique sont rassurantes.[94]
- Augmentation du volume de la prostate, suspicion d'un effet défavorable sur la progression du cancer de la prostate.
- Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant, avec arrêt de la croissance.

- Avec les formes cutanées: réactions locales (entre autres érythème, prurit) au site d'application.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- L'administration concomitante de corticoïdes systémiques expose à un risque accru d'œdèmes.
- La testostérone est un substrat de CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose si la rétention hydrosodée constitue un risque.
- Prudence chez les patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une polycythémie ou une hypertension non contrôlée.
- Lors d'un traitement prolongé, un contrôle sanguin régulier des taux d'hématocrite s'impose.
- Un contrôle du PSA est conseillé chez les patients (entre 40 et 70 ans) à risque élevé de cancer prostatique.
- Avec les formes cutanées: risque de contamination androgénique en cas de contact cutané avec une tierce personne.[87]

Administration et posologie

- Les androgènes et les stéroïdes anabolisants sont utilisés par voie cutanée (sous forme de gel), par voie intramusculaire sous forme d'esters à action prolongée ou par voie orale. La biodisponibilité après administration par voie orale est faible (depuis octobre 2022, il n'y a plus de forme orale d'androgènes ou stéroïdes anabolisants disponible sur le marché belge). Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

5.4.5. Antiandrogènes

L'apalutamide, le bicalutamide, la cyprotérone, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes au niveau des récepteurs aux androgènes. L'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.[95]
L'abiratérone, l'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont exclusivement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et sont discutés avec les médicaments antitumoraux (*voir 13.4.4.*).

Positionnement

- Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un traitement de dépression androgénique) en cas de carcinome prostatique (*voir 13.4.4.*). Dans le carcinome prostatique, l'usage de la cyprotérone est limité.[95]
- L'association fixe de cyprotérone + éthinylestradiol est proposée dans les situations suivantes:
  - hirsutisme marqué chez les femmes en âge de procréer[96] , après exclusion d'une tumeur androgénosécrétante.[97]
  - acné androgénique résistant au traitement chez les femmes en âge de procréer. Il existe peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et le risque thromboembolique est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération.[98]
  - Comme contraceptif, cette association a une balance bénéfice-risque négative, sauf en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement.[99]
  - Parfois, dans le traitement suppresseur chez des personnes transgenres (usage *off-label*).

Indications (synthèse du RCP)

- Cyprotérone
  - Homme: hypersexualité, carcinome prostatique (mais voir rubrique *"Positionnement"*).
  - Femme: hyperandrogénisme. Association à l'éthinylestradiol: acné modérée à sévère (mais voir *"Positionnement"*).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique).
- Méningiome ou antécédents.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression.
- Insuffisance hépatique, tumeurs du foie (RCP).

Effets indésirables

- Anomalies du sperme, hyperprolactinémie, gynécomastie avec parfois galactorrhée, diminution de la libido, bouffées de chaleur.
- Neurasthénie, dépression, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Thromboembolie veineuse, surtout en association à l'éthinylestradiol.
- En cas d'utilisation chronique, diminution de la densité osseuse, élévation de la glycémie.
- Méningiome en cas d'utilisation prolongée ou de doses élevées (*voir Folia de novembre 2022*), tumeurs hépatiques.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Cyprotérone: la consommation excessive d'alcool diminue les effets antiandrogéniques exercés en cas d'hypersexualité.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie).

5.4.6. Analogues de la gonadoréline

La gonadoréline, également appelée LHRH, LRH, LRF, ou GnRH, est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. La goséréline, la leuproréline et la triptoréline sont des analogues synthétiques de la gonadoréline avec des effets agonistes sur les récepteurs LHRH. Ils entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des gonadotrophines suivie, en cas d'utilisation chronique, d'une inhibition.

Indications (synthèse du RCP)

- Goséréline
  - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
  - Traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé chez les femmes pré- et périménopausées.
  - Endométriose et fibromes utérins (*voir aussi 6.9.*).
- Leuproréline
  - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
- Triptoréline

- Stimulation ovarienne en préparation à une FIV.
- Traitement adjuvant (en association avec le tamoxifène ou l'exémestane) chez la femme jeune présentant un cancer du sein à haut risque de récidive.
- Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
- Endométriose et fibromes utérins (*voir aussi 6.9.*).
- Puberté précoce.
- Hypersexualité chez l'homme.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement**.
- Saignements vaginaux inexpliqués.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Kystes ovariens suite à une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines au début du traitement; en injection pulsatile, ce risque est faible.
- Symptômes d'une carence en estrogènes (bouffées de chaleur, troubles de la libido, sécheresse vaginale) ou en androgènes (bouffées de chaleur, troubles de l'érection).
- En cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications**.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et la densité minérale osseuse.

5.4.7. Antagonistes de la gonadoréline

Les antagonistes de la gonadoréline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans stimulation initiale.
Le rélugolix est aussi proposé en association dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins et à l'endométriose. Il est discuté en *6.9.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Dégarélix et rélugolix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
- Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Cétrorélix: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Ganirélix: insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de la libido.
- Dégarélix (utilisation chronique): diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie et problèmes cardio-vasculaires, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).
- Rélugolix (utilisation chronique): douleurs musculo-squelettiques, anémie, gynécomastie, insomnie,

dépression, vertiges, céphalées, hypertension, hyperhidrose, rash, augmentation de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Rélugolix est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. in Intro.6.3.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En cas de traitement prolongé, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et (pour dégarélix) la densité minérale osseuse.

5.5. Corticostéroïdes

Ce chapitre reprend les corticostéroïdes administrés par voie systémique ou *in situ* (p.ex. par voie intra-articulaire). Les corticostéroïdes utilisés dans les affections inflammatoires de l'intestin sont repris dans le chapitre *3.7.1.*, les corticostéroïdes inhalés sont repris dans le chapitre *4. Système respiratoire*, les préparations à usage dermatologique dans le chapitre *15. Dermatologie*, les préparations à usage ophtalmologique dans le chapitre *16. Ophtalmologie* et les préparations à usage ORL dans le chapitre *17. Oto-Rhino-Laryngologie*.

Positionnement

- Dans ce Répertoire, le terme "corticostéroïdes" est systématiquement utilisé, même si l'effet est surtout glucocorticoïde.
- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'un aspect de la prise en charge (voir rubrique *"Indications"*).
- L'usage systémique prolongé des corticostéroïdes ainsi que leur utilisation répétée in situ (en intra-articulaire p. ex.) expose à des effets indésirables (fractures, fonte musculaire, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome à angle ouvert, cataracte, troubles psychiques, susceptibilité aux infections,...). Ceci est d'autant plus fréquents que la dose, la durée d'action et la durée du traitement sont élevés. La situation clinique du patient a également une influence.
- L'arrêt d'un traitement corticostéroïde systémique prolongé se fait de manière progressive (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
- L'utilisation de préparations locales ou inhalées permet de limiter le risque des effets indésirables possibles avec l'utilisation systémique (voir chapitres *4.1.4.* et *15.2.*).
- En cas de nécessité d'une corticothérapie orale prolongée, viser la dose et la durée minimale efficace est (basé sur un consensus d'experts, pas d'études disponibles) la mesure principale utile pour réduire le risque d'effets indésirables[100] (*voir Folia de février 2024*).
- Tous les corticostéroïdes exercent de manière plus ou moins prononcée des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'activité minéralocorticoïde de l'hydrocortisone est la plus prononcée; celle de la prednisolone et de la prednisone est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre.
- En cas d'insuffisance surrénale primaire, un effet minéralocorticoïde suffisant est nécessaire.[101] C'est la raison pour laquelle on associe souvent un minéralocorticoïde (fludrocortisone, prescription magistrale, voir FTM) à l'hydrocortisone pour le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.
- Les corticoïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge aigue du choc anaphylactique (*voir Intro.7.3.*).[102]
- Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés) en raison d'un effet potentiellement néfaste. Chez les patients COVID-19

nécessitant une supplémentation en oxygène, la dexaméthasone a montré une réduction des décès [*voir Folia de novembre 2020* et *Folia de décembre 2020*].

- La dexaméthasone à usage oral n'est plus disponible comme spécialité en Belgique, mais elle peut être prescrite en magistrale. Elle est utilisée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques[103] et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte[104]. Elle est également utilisée, mais avec une place limitée, dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires ainsi que dans la prévention et le traitement du mal d'altitude (usage *off-label*).[105] [106]

Indications (synthèse du RCP)

- Affections auto-immunes ou inflammatoires en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, néphrologie.
- Asthme bronchique sévère, faux croup.
- Réactions allergiques aiguës: maladie sérique, œdème angioneurotique.
- Traitement adjuvant en oncologie.
- Immunosuppression après transplantation.
- Traitement adjuvant en cas d'infections pouvant être fatales et de septicémie.
- Hydrocortisone: substitution en cas d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

Contre-indications

- Ne pas instaurer en cas d'infections systémiques non traitées (tuberculose et autres infections bactériennes; infections virales (p.ex. herpès), parasitaires ou mycosiques), sauf comme traitement adjuvant en cas d'infection menaçant le pronostic vital et chez les patients en insuffisance surrénale.

Effets indésirables

- En cas d'administration systémique, les effets indésirables sont fréquents et parfois graves, surtout quand les doses physiologiques journalières (20 à 30 mg d'hydrocortisone ou l'équivalent) sont dépassées de façon prolongée.
- Rétention hydrosodée, parfois responsable d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive; la gravité de ces effets dépend de l'activité minéralocorticoïde de la substance utilisée (voir la rubrique *"Positionnement"*), perte de potassium avec faiblesse musculaire et arythmies.
- Syndrome de Cushing avec prise de poids, faciès lunaire, acné, atrophie et fragilité cutanées, vergetures et atrophie musculaire.
- Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression.
- Myopathie, surtout chez les enfants et les personnes âgées, et en cas de doses élevées.
- Hyperglycémie, avec parfois apparition d'un diabète ou augmentation du besoin en insuline.
- Résistance amoindrie aux infections et plus spécialement aux infections à *Mycobacterium tuberculosis, à Candida albicans* et aux infections virales; en outre, les symptômes cliniques de l'infection peuvent être masqués.
- Ostéoporose avec fractures éventuelles, surtout en cas de traitement prolongé avec des doses journalières équivalentes à au moins 7,5 mg de prednisolone; la perte osseuse est la plus importante pendant les six premiers mois du traitement [*voir la Fiche de transparence "Traitement médicamenteux de l'ostéoporose"*].
- Cataracte, glaucome à angle ouvert.
- Insuffisance surrénale secondaire (voir la rubrique *"précautions particulières"*).
- Arrêt de la croissance staturale en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant.
- Rarement: ostéonécrose aseptique, notamment au niveau de la tête fémorale, ruptures des tendons.
- Injection intra-articulaire: contamination bactérienne; il existe des données controversées concernant la possibilité de lésions du cartilage (risque en cas d'injections fréquentes).
- Injection épidurale: troubles visuels, paralysie et AVC (rare).

Grossesse et allaitement

- Si l'indication le justifie, les corticostéroïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. La predniso(lo)ne et l'hydrocortisone sont à privilégier pendant la grossesse, le fœtus y étant peu exposé.
- **Retard de croissance intra-utérin en cas d'utilisation prolongée, surtout à doses élevées.**
- **Insuffisance surrénale chez le nouveau-né dont la mère a été traitée pendant la grossesse par des doses élevées de corticostéroïdes.**
- Chez les femmes présentant une insuffisance surrénale ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le traitement existant par des corticostéroïdes doit certainement être poursuivi pendant la grossesse.
- En cas de risque d'accouchement prématuré, des corticostéroïdes sont instaurés pour stimuler la maturation pulmonaire chez le fœtus. Il est conseillé d'informer les futurs parents du risque d'infections graves et de leur conseiller la vigilance durant la première année de vie.

Patients âgés

- Les patients âgés sont globalement plus fragiles face aux effets secondaires des corticoïdes, d'autant plus s'ils sont polymédiqués et présentent des comorbidités (en particulier insuffisance cardiaque et rétention hydrosodée, ulcère gastro-duodénal, myopathie, ostéoporose, cataracte, glaucome et susceptibilité aux infections).
- Comme chez la personne plus jeune, le recours aux corticoïdes fera l'objet d'une évaluation soigneuse de la balance bénéfice-risque individuelle et sera limité dans le temps.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru de rupture tendineuse due aux quinolones.
- Risque accru d'ulcérations gastro-intestinales dues aux AINS.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K en cas d'association à des corticostéroïdes à haute dose.
- Risque accru de saignements en cas d'association aux héparines de bas poids moléculaire.
- Corticostéroïdes par voie orale : risque accru de saignements gastro-intestinaux en cas d'association aux anticoagulants oraux directs.
- Perturbation du contrôle glycémique obtenu par les antidiabétiques.
- Augmentation du risque d'hypokaliémie en cas d'association à d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie (p.ex. diurétique augmentant la perte de potassium).
- Les corticostéroïdes (sauf la béclométasone) sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec p.ex. risque accru d'effets systémiques en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [*voir Folia de décembre 2013*]. La dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisone sont de plus des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir aussi Folia de février 2024*
- Etant donné les effets indésirables des corticostéroïdes, les doses doivent être les plus faibles possible et la durée de traitement la plus courte possible.
- La prudence s'impose surtout chez les patients atteints d'obésité, de diabète, d'ostéoporose, d'une hypertension sévère, d'insuffisance cardiaque, d'ulcère peptique, d'antécédents psychiatriques et chez les patients présentant des risques infectieux. Il en va de même pour les patients qui prennent concomitamment une héparine de bas poids moléculaire ou un anticoagulant oral direct.
- Une surveillance de l'INR est à prévoir lors de l'instauration et l'arrêt d'un traitement corticostéroïde, chez les patients qui prennent un antagoniste de la vitamine K.

- Après un traitement corticostéroïde de plus de 3 semaines, ou à doses élevées pendant plus de 1 semaine (⩾32 mg méthylprednisolone ou équivalent/j) ou répétées (> 3 cures/an), une insuffisance surrénale secondaire peut se manifester. Ceci surtout à l'arrêt du traitement, mais parfois aussi des mois plus tard, dans une situation de stress (infection, traumatisme ou chirurgie). L'insuffisance est généralement réversible mais elle peut persister pendant plusieurs mois. L'éducation du patient à ce risque est utile et importante. Une réduction progressive de la dose peut être nécessaire (voir rubrique *"Posologie"*). Une reprise (ou une augmentation) temporaire de la dose de corticostéroïdes est également parfois nécessaire en cas de stress ou d'intervention chirurgicale.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, la vaccination saisonnière contre l'influenza, le pneumocoque et le COVID-19 est préconisée. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes. En prévision d'un traitement systémique prolongé, il peut être utile de s'assurer que le patient est immunisé contre la varicelle et de proposer, le cas échéant, une vaccination.
- Des effets indésirables systémiques sont fréquents en cas d'utilisations répétées *in situ* (p.ex. intra-articulaires) et peuvent également survenir en cas d'application prolongée de doses élevées de corticostéroïdes au niveau de la peau ou des muqueuses, et en cas d'inhalation (*voir 4.1*., *15. Dermatologie*, *16. Ophtalmologie et 17. Oto-Rhino-Laryngologie*).

Posologie

- La posologie des corticostéroïdes diffère d'une indication à l'autre et en fonction de la sévérité de la maladie. En fonction de l'évolution, la dose est diminuée progressivement jusqu'à la plus faible dose possible.
- Pour le traitement de substitution, on donne généralement 15 à 25 mg d'hydrocortisone par jour en 2 à 3 prises; dans les situations de stress, des doses plus élevées sont indiquées.
- Pour obtenir un effet immunosuppresseur, on utilise des doses élevées, parfois jusqu'à 40 à 60 mg de prednisolone par jour. On essaiera de diminuer le plus vite possible la dose pour aboutir à la dose d'entretien la plus faible possible.
- L'effet anti-inflammatoire est déjà obtenu avec des doses faibles de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisolone (ou équivalent) par jour.
- L'activité anti-inflammatoire de 20 mg d'hydrocortisone par voie systémique est à peu près équivalente à celle obtenue avec
  - 5 mg de prednisone ou de prednisolone
  - 4 mg de méthylprednisolone ou de triamcinolone
  - 0,75 mg de bétaméthasone ou de dexaméthasone.
- Dans la mesure du possible, la dose journalière est prise en une fois, sauf dans le cadre d'une substitution. La plupart des préparations sont prises le matin, ce qui respecte mieux le rythme circadien de la cortisolémie et provoque ainsi une inhibition moins marquée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- L'administration un jour sur deux ("*alternate-day therapy*") diminue le risque d'insuffisance surrénale et de problèmes de croissance chez l'enfant; dans certaines affections nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes, on perd cependant, avec un tel schéma, l'effet voulu le jour où le corticostéroïde n'est pas administré.
- Les préparations injectables ont en général une voie d'administration déterminée, p.ex. intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire. Il est indispensable de respecter scrupuleusement la voie d'administration indiquée.
- Certaines préparations injectables sont des préparations dépôt (mentionné au niveau de la spécialité comme "libération prolongée"); la posologie de ces préparations n'est pas établie, et les risques d'effets secondaires sont plus nombreux. Elles sont souvent utilisées pour traiter des inflammations locales *in situ* (intra-articulaires, tissus mous). Le rapport bénéfice/risque de leur usage dans des indications plus systémiques comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil est défavorable.

- Arrêt du traitement: direct ou progressif en fonction de la durée et de la dose du traitement.
  - Si la durée du traitement est < 1 semaine: un arrêt direct est possible.
  - Si la durée du traitement est > 3 semaines, une réduction progressive de la dose* est toujours préconisée.
  - Lorsque la durée du traitement est entre 1 et 3 semaines et que la dose est > 6 mg d'équivalent méthylprednisolone par jour, une réduction progressive de la dose* est généralement préconisée.
  - *Réduction progressive de la dose (selon la *European Endocrine Society*)[107] :
    - Avant d'entamer la réduction de dose, les patients qui prennent des corticoïdes à longue durée d'action devraient dans la mesure du possible être dirigés vers un corticoïde à plus courte durée d'action.
    - Lorsque la dose quotidienne est ⩾ 32 mg/j d'équivalent méthylprednisolone: réduction progressive par paliers de 4 à 8 mg de méthylprednisolone chaque semaine.
    - Lorsque la dose quotidienne est < 32 mg/j d'équivalent méthylprednisolone: réduction progressive par paliers de 4 à 2 mg de méthylprednisolone chaque 1 à 4 semaines (les paliers diminuent et les intervalles augmentent au fur et à mesure que la dose quotidienne diminue).
    - Lorsque la dose physiologique est atteinte (8 mg d'équivalent methylprednisolone) réduction de 1 mg de methylpredisolone par semaine.
    - Un dosage de la cortisolémie n'est pas utile tant que le patient prend des doses supraphysiologiques. Une fois la dose physiologique atteinte, l'intérêt d'un dosage de la cortisolémie reste incertain, certainement en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une insuffisance surrénalienne.[108]

5.5.1. Béclométasone

La béclométasone est utilisée par voie orale dans la colite ulcéreuse (*voir 3.7.*), en inhalation dans le bronchospasme (*voir 4.1.*) et par voie nasale dans la rhinite allergique (*voir 17.3.2.3.*).

5.5.2. Bétaméthasone

5.5.3. Budésonide

Le budésonide est utilisé par voie orale ou rectale dans des affections inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7.*), en inhalation dans le bronchospasme (*voir 4.1.*) et par voie nasale dans la rhinite allergique (*voir 17.3.*).

5.5.4. Dexaméthasone

5.5.5. Hydrocortisone

L'hydrocortisone (cortisol), le corticostéroïde endogène, exerce une activité minéralocorticoïde manifeste, et est surtout indiquée dans le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.

5.5.6. Méthylprednisolone

5.5.7. Prednisone et prednisolone

La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; la prednisolone convient dès lors mieux en cas d'insuffisance hépatique. Il n'existe actuellement pas de spécialité à base de prednisone ou de prednisolone en Belgique; la prednisone et la prednisolone peuvent toutefois être prescrites en magistrale (pas de formulation FTM).

5.5.8. Triamcinolone

5.6. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

Les gonadotrophines et l'oxytocine sont discutées dans le chapitre *6. Gynéco-obstétrique*.

5.6.1. Tétracosactide

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'existe plus sous forme de spécialité et est remplacée par le tétracosactide, un polypeptide de synthèse, qui est utilisé surtout à des fins diagnostiques.

Contre-indications

- Celles des corticostéroïdes (*voir 5.5.*).

Effets indésirables

- En cas d'administrations répétées: dans l'ensemble, ceux des corticostéroïdes, y compris l'activité minéralocorticoïde (*voir 5.5.*).

5.6.2. Analogues de la vasopressine

L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) elle-même est disponible sous forme d'arginine-vasopressine (argipressine) et est utilisée dans le traitement de l'hypotension aiguë réfractaire aux catécholamines (*voir 1.9.1.*). La desmopressine et la terlipressine, deux polypeptides de synthèse, analogues de la vasopressine, sont disponibles en spécialités.

Positionnement

- La desmopressine est le traitement de base du déficit en hormone antidiurétique (encore parfois nommé "diabète insipide") d'origine centrale[109] [110] et a une place limitée dans certains troubles de la coagulation.[111]
- La desmopressine a pour indication dans le RCP l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 5 ans. La place des médicaments dans l'énurésie nocturne est limitée.[112] La desmopressine peut être envisagée dans l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 7 à 8 ans, après exclusion de toute atteinte organique.[112] Les effets indésirables graves possibles (entre autres l'hyponatrémie prononcée avec convulsions) doivent être pris en compte.
- La plus grande prudence s'impose également lors de l'utilisation de la desmopressine dans la nycturie chez l'adulte.[110] C'est encore plus particulièrement le cas chez les personnes âgées, en raison du risque d'hyponatrémie grave et de vertiges.[113]

Indications (synthèse du RCP)

- Desmopressine
  - Diabète insipide d'origine centrale.
  - Enurésie nocturne chez les enfants à partir de 5 ans après exclusion de toute atteinte organique (voir rubrique *"Positionnement"*).
  - Formes mineures d'hémophilie A, maladie de von Willebrand ou dysfonctionnement plaquettaire, et prévention et contrôle des saignements, p.ex. en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire.
  - Nycturie par polyurie nocturne idiopathique chez l'adulte.
- Terlipressine: hémorragie par rupture de varices oesophagiennes.

Contre-indications

- Desmopressine: insuffisance cardiaque, traitement concomitant avec des diurétiques, insuffisance rénale (RCP). La voie nasale est contre-indiquée dans l'énurésie nocturne en raison du risque accru de rétention

hydrique et d'hyponatrémie par rapport à la voie orale [*voir Folia de juillet 2009*].
- Terlipressine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Hémodilution et hyponatrémie (avec convulsions), surtout en cas de doses élevées et en cas d'administration par voie nasale.
- Terlipressine: aussi allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse :
  - Desmopressine : il n'existe aucune preuve d'un risque accru d'anomalies congénitales. Des contractions utérines ont été rapportées avec l'utilisation intraveineuse de la desmopressine.
- Allaitement :
  - La desmopressine passe dans le lait maternel en très petites quantités. Aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été signalé.

Interactions

- Rétention hydrique et hyponatrémie en cas d'association à d'autres médicaments pouvant mener à une rétention hydrique et à une hyponatrémie (p.ex. AINS, ISRS, carbamazépine).
- Terlipressine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- Contrairement à la vasopressine, la desmopressine et la terlipressine n'ont pratiquement pas d'action hypertensive. Toutefois, une certaine vasoconstriction peut se manifester et la prudence s'impose en cas d'hypertension grave, de maladie coronarienne et de grossesse.

5.6.3. Hormones de croissance (somatropine et analogue)

Ce chapitre concerne la somatropine et le somatrogon, un analogue de la somatropine à longue durée d'action.

Positionnement

- En dehors d'un déficit marqué et documenté, la place du traitement par l'hormone de croissance chez l'adulte est controversée.[114]
- Il y a une suspicion de risque accru de cancers après un traitement par l'hormone de croissance pendant l'enfance. Une grande étude épidémiologique de bonne qualité apporte des données rassurantes.[115]

Indications (synthèse du RCP)

- Somatropine
  - Enfant: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance, à une insuffisance rénale chronique, au syndrome de Turner ou au syndrome de Prader-Willi.
  - Adulte: déficit sévère en hormone de croissance dans le contexte d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire avérée.
- Somatrogon: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance chez l'enfant.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Tumeurs malignes.

- Transplantation rénale.
- En cas d'usage pour stimuler la croissance: ne pas utiliser chez les enfants avec cartilages de croissance soudés.
- En cas d'usage en présence du syndrome de Prader-Willi: ne pas utiliser en cas d'obésité sévère ou affection respiratoire sévère (tel que syndrome des apnées du sommeil).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Oedème, douleurs musculaires et articulaires, céphalées, syndrome du canal carpien (chez l'adulte).
- Résistance à l'insuline et hyperglycémie.
- Suspicion d'une augmentation du risque de cancer chez des adolescents et jeunes adultes ayant reçu de la somatropine pour une insuffisance hypophysaire.
- Rarement: hypertension intracrânienne bénigne.

5.6.4. Somatostatine et analogues

La somatostatine est un polypeptide naturel; le lanréotide, l'octréotide et le pasiréotide sont des polypeptides synthétiques qui ont des effets comparables à ceux de la somatostatine, mais dont la durée d'action est beaucoup plus longue.

Indications (synthèse du RCP)

- Lanréotide: tumeurs carcinoïdes, acromégalie, adénomes hypophysaires thyréotropes.
- Octréotide: tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas, acromégalie, diarrhée chez les patients atteints du SIDA, adénomes hypophysaires thyréotropes.
- Pasiréotide: acromégalie et maladie de Cushing.
- Somatostatine: fistules du pancréas et de l'intestin, hypersécrétion provoquée par des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, lithiase biliaire, bouffées de chaleur, bradycardie en cas d'injection trop rapide.
- Hypo- ou hyperglycémie.

5.7. Médicaments divers du système hormonal

Le tériparatide est discuté *en 9.5.4.*

5.7.1. Calcimimétiques

Le cinacalcet et l'ételcalcétide sont des calcimimétiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de parathormone (PTH) et de calcium en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs calciques au niveau de la parathyroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients en dialyse rénale.
- Cinacalcet: aussi hyperparathyroïdie primaire (lorsqu'un traitement chirurgical n'est pas possible) et hypercalcémie chez les patients atteints d'un carcinome parathyroïdien.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Myalgies, paresthésies, hypocalcémie (avec possibilité d'allongement de l'intervalle QT et aggravation d'une insuffisance cardiaque).

Interactions

- Le cinacalcet est un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

5.7.2. Calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par la glande thyroïde. Elle inhibe la résorption osseuse et contribue à la régulation de la calcémie. La spécialité disponible est une préparation synthétique à base de calcitonine de saumon.

Positionnement

- L'ostéoporose n'est pas une indication pour la calcitonine injectable. Dans l'ostéoporose postménopausique, la calcitonine par voie intranasale (non disponible en Belgique) a une place très limitée.[116] L'EMA déconseille l'usage de la calcitonine dans l'ostéoporose en raison d'un risque accru de cancer lors de traitement à long terme.[117]
- La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est limitée aux situations où, si un traitement médicamenteux est nécessaire, les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou contre-indiqués (*voir 9.5.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Formes évolutives de la maladie de Paget.
- Hypercalcémie sévère, principalement lorsque d'autres mesures sont contre-indiquées ou inefficaces.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Irritation locale après administration sous-cutanée.
- Bouffées de chaleur, paresthésies, troubles gastro-intestinaux et pollakiurie, surtout au début du traitement.
- Rarement: hypocalcémie avec tétanie, réactions d'hypersensibilité.

5.7.3. Pegvisomant

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine qui est modifié par la technologie recombinante en un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance.

Indications (synthèse du RCP)

- Acromégalie, lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ainsi que d'autres traitements médicamenteux ne sont pas suffisamment efficaces.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Sudation, prurit, rash, céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, myalgies, arthralgies.

Liste des références

1. **Domus Medica**, *Diabète sucré de type 2*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/384 (consulté le 2017-01-01)

2. **BMJ Best Practice**, *Diabetes type 1>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/25/management-approach (consulté le 2023-09-08)
3. **Nathan D M ; Genuth S ; Lachin J ; Cleary P ; Crofford O ; Davis M ; Rand L ; Siebert C**, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*., N Engl J Med, 1993, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922
4. **DCCT/EDIC Research Group**, *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*., JAMA, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020338
5. **Quattrin Teresa ; Mastrandrea Lucy D. ; Walker Lucy S. K.**, *Type 1 diabetes*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4
6. **BMJ Best Practice**, *Types 2 diabetes in adults*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24/pdf/24/Type%202%20diabetes%20in%20adults.pdf (consulté le 2024-11-20)
7. **Domus Medica**, *Diabetes Mellitus Type 2*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/384 (consulté le 2017-01-01)
8. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*., Lancet, 1998, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976|http://ac.els-cdn.com/S0140673698070196/1-s2.0-S0140673698070196-main.pdf?_tid=7324d5d4-0d50-11e6-bf10-00000aacb35f&acdnat=1461855166_f393635fdfd212f70fb4f49c2219e396
9. **BMJ Best Practice**, *Type 2 diabetes in adults>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24 (consulté le 2023-10-13)
10. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Overview and Recommendations>Management>Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-B96C41AD-6FA4-4177-80F2-46E4E55D2165 (consulté le 2023-09-24)
11. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (consulté le 2024-06-03)
12. **Emdin C. A. ; Rahimi K. ; Neal B. ; Callender T. ; Perkovic V. ; Patel A.**, *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264
13. **Bangalore S. ; Fakheri R. ; Toklu B. ; Messerli F. H.**, *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*, BMJ, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868137
14. **Navaneethan S. D. ; Zoungas S. ; Caramori M. L. ; Chan J. C. N. ; Heerspink H. J. L. ; Hurst C. ; Liew A. ; Michos E. D. ; Olowu W. A. ; Sadusky T. ; Tandon N. ; Tuttle K. R. ; Wanner C. ; Wilkens K. G. ; Craig J. C. ; Tunnicliffe D. J. ; Tonelli M. ; Cheung M. ; Earley A. ; Rossing P. ; de Boer I. H. ; Khunti K.**, *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update*, Ann Intern Med, 2023, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M22-2904
15. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Diagnosis>Differential Diagnosis,Other Forms of Diabetes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-EDC2AD7F-D86D-4CD5-B8CA-3F55B938D069 (consulté le 2023-09-24)
16. **BMJ Best Practice**, *Gestational diabetes mellitus>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/665/management-approach (consulté le 2024-02-13)
17. **Dunne Fidelma ; Newman Christine ; Alvarez-Iglesias Alberto ; Ferguson John ; Smyth Andrew ; Browne Marie ; O'Shea Paula ; Devane Declan ; Gillespie Paddy ; Bogdanet Delia ; Kgosidialwa Oratile ; Egan Aoife ; Finn Yvonne ; Gaffney Geraldine ; Khattak Aftab ; O'Keeffe Derek ; Liew Aaron ; O'Donnell Martin**, *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2810387|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama_dunne_2023_oi_230115_1696255137.74392.pdf
18. **American Diabetes Association Professional Practice Committee**, *13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025*., Diabetes Care, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39651977

19. **Vijan Sandeep ; Sussman Jeremy B ; Yudkin John S ; Hayward Rodney A**, *Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus.*, JAMA Intern Med, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979148
20. **Therapeutics Initiative**, *Safe diabetes treatment for older adults*, Therapeutics letter, 2024
21. **Dynamed**, *Insulin Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/insulin-management#GUID-1C4E6B71-0F9D-46E6-91B8-7D42F255B972 (consulté le 2023-09-24)
22. **Munshi M. N. ; Slyne C. ; Segal A. R.**, *Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemie*, JAMA Int Med, 2016
23. **Rédaction Prescrire**, *Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo)*, La Revue Prescrire, 2016
24. **Dynamed**, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2023-09-24)
25. **Dynamed**, *Management of Infertility Associated With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC_GQH_52S_DGB (consulté le 2023-09-25)
26. **BMJ Best Practice**, *Metabolic Syndrome>Management>Treatment Algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-10-05)
27. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults, Overview and Recommendations, Management, Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults (consulté le 2023-09-25)
28. **White W.B. ; Cannon C.P. ; Heller S.R. ; Nissen S.E. ; Bergenstal R.M. ; Bakris G L. ; Perez A.T. ; Fleck P.R. ; Mehta C.R. ; Kupfer S. ; Wilson C. ; Cushman W.C. ; Zannad F.**, *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889
29. **Scirica B.M. ; Bhatt D.L. ; Braunwald E. ; Steg P.G. ; Davidson J. ; Hirshberg B. ; Ohman P. ; Frederich R. ; Wiviott S.D. ; Hoffman E.B. ; Cavender M.A. ; Udell J.A. ; Desai N.R. ; Mosenzon O. ; McGuire D.K. ; Ray K.K. ; Leiter L.A. ; Raz I.**, *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684
30. **Green J. B. ; Bethel M. A. ; Armstrong P. W. ; Buse J. B. ; Engel S. S. ; Garg J. ; Josse R. ; Kaufman K. D. ; Koglin J. ; Korn S. ; Lachin J. M. ; McGuire D. K. ; Pencina M. J. ; Standl E. ; Stein P. P. ; Suryawanshi S. ; Van de Werf F. ; Peterson E. D. ; Holman R. R. ; Tecos Study Group**, *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984
31. **Gerstein H. C. ; Colhoun H. M. ; Dagenais G. R. ; Diaz R. ; Lakshmanan M. ; Pais P. ; Probstfield J. ; Riesmeyer J. S. ; Riddle M. C. ; Ryden L. ; Xavier D. ; Atisso C. M. ; Dyal L. ; Hall S. ; Rao-Melacini P. ; Wong G. ; Avezum A. ; Basile J. ; Chung N. ; Conget I. ; Cushman W. C. ; Franek E. ; Hancu N. ; Hanefeld M. ; Holt S. ; Jansky P. ; Keltai M. ; Lanas F. ; Leiter L. A. ; Lopez-Jaramillo P. ; Cardona Munoz E. G. ; Pirags V. ; Pogosova N. ; Raubenheimer P. J. ; Shaw J. E. ; Sheu W. H. ; Temelkova-Kurktschiev T. ; Rewind Investigators**, *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*, Lancet, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511|https://pdf.sciencedirectassets.com/271074/1-s2.0-S0140673619X0029X/1-s2.0-S0140673619311493/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEAsaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQDvG6q8qcfjbSV6V6xUNUE2dYBMU8r7lbqbQVU4%2F6VDZAIgE%2FwDF5F%2BhWEx%2BHXwXD%2B%2FthsltXfnJH7K658WGP0Yp8cq2gMIdBACGgwwNTkwMDM1NDY4NjUiDJXt7kqRQVczT3scBSq3A4gECTJqAKq4yV0oVBmwhI7pKYqljsli%2FPo3OZgdBgMJqCcbBnP8JIo0E1kWUHaPNPX2BDsqPvVXMtiEgd26%2F91Pvvxs%2Fuz3t3TiP6NUbK6r3Ao06VtkbePQtPiI03SnNOnhtaNOItrUzy0VxiKuXxPhnK%2B4R%2B1c2dXfRgT5rCHlirpVESeJcTYnWwZ9rMucnD20E9Kp2vbPDcsKTj%2FV%2FadcjgRpcnckmcJEl%2BKqmP04pP8vjlVScVKhhAQ9JJYCPGBTCzxefAlKDfaqbOwKTwP%2B91aJFlGBW111lLg

%2FYuzzvdR3aPRlcDKshKC2SnUdmEPjHZ4elA1LDi0wzrRLm%2Bk4aDxYbbDT1i6yevsr75S%2FzHzF
%2FP4MRGtfbMX38ellWCSmsr9nahA2YU3vhbOlMSj3pgGMjoaAQw%2BuasA0loVSAJbiByIqlB
%2FVcuMNogwewBgOJV7rxWuJGqoSjNHko2D45%2FKLyQpirMWFFGjFAj7FXekZNdJ1d
%2BE46%2B2Xhrs6Ni9hLSu2N3Pt3XIgl2fvexyRA83zt8OPNwSyyQ
%2FOrMUp1eVGVYFNhiUjY4JnHC1K6Z9PtCmEUEw6cbG6QU6tAHHdwu7h6cqSnNFAHedfQIDkuuTkHyCz
%2FEriYrLnhI50JWea5KFUNz5fEQzEcC3thOnmCp79BjALICSx0CC
%2Ba0oLWV4VUemVDvNIucP2GjfBDM1FBDW7aYeQmaKQ5XUUvxLX8lI7GppJQnrnZCp6zEOyuQQbC0Chuf
76X2omfGRg50j4oSyiKqMZ66W8AHZVOkMpzEu1sakgbjF2ciP3TBy9qZV0xOSEbRFLzYODlnba5ioAt8%3D
&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20190719T113619Z&X-Amz-
SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTYTHIBKBUT
%2F20190719%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-
Signature=f4e517ee2a5779835186f6cfd8d350d8a2c628fd944c1398afecd006ff0bff85&hash=4d366
6a60d00ec103dea40657e65c333fdff81d4166bf3cbfa095051d67e45cf&host=68042c943591013ac2
b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S0140673619311493&tid=spdf-
46bac266-77d2-4bf5-a743-
a4f7630e048b&sid=685815525683c247684ad3c1b0185d364fd2gxrqb&type=client

32. **Marso S. P. ; Daniels G. H. ; Brown-Frandsen K. ; Kristensen P. ; Mann J. F. ; Nauck M. A. ; Nissen S. E. ; Pocock S. ; Poulter N. R. ; Ravn L. S. ; Steinberg W. M. ; Stockner M. ; Zinman B. ; Bergenstal R. M. ; Buse J. B. ; Leader Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators**, *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427
33. **Marso Steven P ; Bain Stephen C ; Consoli Agostino ; Eliaschewitz Freddy G ; Jódar Esteban ; Leiter Lawrence A ; Lingvay Ildiko ; Rosenstock Julio ; Seufert Jochen ; Warren Mark L ; Woo Vincent ; Hansen Oluf ; Holst Anders G ; Pettersson Jonas ; Vilsbøll Tina**, *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.*., N Engl J Med, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186
34. **error : authors is missing**, *9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026.*, Diabetes Care, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41358900
35. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (consulté le 2023-09-18)
36. **error : authors is missing**, *16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2026.*, Diabetes Care, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41358892
37. **El-Boghdadly Kariem ; Dhesi Jugdeep ; Fabb Philippa ; Levy Nicholas ; Lobo Dileep N ; McKechnie Andrew ; Mustafa Omar ; Newland-Jones Philip ; Patel Anil ; Pournaras Dimitri J ; Clare Ken ; Dhatariya Ketan**, *Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association.*., Anaesthesia, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39781571
38. **Ahmad Akram I. ; Garg Samita ; Jacobs Jeffrey ; Ansari Zaid ; Al-Din Tasneem Jamal ; Almomani Ashraf ; Valencia Sara ; Vargo John ; Chatterjee Arjun ; Siddiki Hassan ; Hong Liang ; Nicolas Michael A. ; Miller Alaina ; Shah Tilak**, *Holding vs Continuing GLP-1/GIP Agonists Before Upper Endoscopy: The OCULUS Randomized Clinical Trial*, JAMA Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2026.0027|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2846278
39. **Prescrire Rédaction**, *Agonistes du GLP-1 : échecs de coloscopie*, La Revue Prescrire, 2025
40. **Stephen J. Nicholls ; Imre Pavo ; Deepak L. Bhatt ; John B. Buse ; Stefano Del Prato ; Steven E. Kahn ; A. Michael Lincoff ; Darren K. McGuire ; Debra Miller ; Michael A. Nauck ; Hiroshi Nishiyama ; Steven E. Nissen ; Naveed Sattar ; Govinda Weerakkody ; Russell J. Wiese ; Bernard Zinman ; Sophia Zoungas ; Jan Basile ; Melanie J. Davies ; Francesco Giorgino ; Monika Kellerer ; Linong Ji ; Tamas Varkonyi ; Venu**

Menon ; Jonathan C. Broder ; Alan Herschtal ; David D'Alessio, *Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2505928

41. **Elmaleh-Sachs Arielle ; Schwartz Jessica L. ; Bramante Carolyn T. ; Nicklas Jacinda M. ; Gudzune Kimberly A. ; Jay Melanie**, *Obesity Management in Adults: A Review*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897|https://watermark.silverchair.com/jama_elmalehsachs_2023_rv_230020_1700158766.59801.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1swggNXBgkqhkiG9w0BBwaggg NIMIIDRAIBADCCAz0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqj_xq7B3bo4rA9WXAgEQgIIDDgk8 YbuLEIqQ9gYhMTHhOkjUSUL4YrOKLalncX6YOOexFyvIgyJyYT8pbLrFtm_ivN9M8hzsoe3xXGPIb6- 6_BXUGSvWzgkvPb0C945UNc1TOFcPYZBfk_4j1q89w9gZMMslBeHtsaooHr2hWelfyKlTSeq_KDqXRQ9ItATa vjZLChH3_mt9HcJt8NAeDnj5JGhi8DTiJzWl0f3pWBZ5IFVEQyL5E68saZ6skw7TksWn0O_ZVHwHkd9pQBk51 OAnJp3l2o0I3_7YfQWof9hyzNLu4t5YAwMhXmRdXBHMHth0beVwx_GO5JrlJDknFR- WJN2IxvWpc2rW75FvhcbXwkIpcJas1VJ7b10ZVbpfbPOPYbf5nV_9Zs_Knf9ENLGnhEEj3FJuhIo6lxsNpGso- EwRcUKrRA9PX- P7Yjtip6332SlwWG1b86dWbnnbYv3wCH0MOJnnZ5cweBxgi0VaPFDYtVCPabnhRNAIcfJRW7QYk9G293tDci zK-BwWcA50uSospx1pBLD- f57SkovVU3mhyE4craCJmRafejrw9piF9nCU7TMJnFEtsEkk0Gnt0pHkCZ2OiOFAxdX2IO4X4Qdg9C7sVPwA8 PGSkREB- TEbYEnNnShI4WLljcwhiL4RhrpEPRE9LxJafJx3jJ9_a5BWoOMtw54vGU7EHV6o60gEdBFEkIcPSezgayZn5eGy a- 5dAfpscHfvxvW_JqDCgOYXs6y25NJEpaxVOwt6LaG0qQmsAkYf5XXi45_5gwsiZ2LNPVxSUNJIKJjt5Lwi2zWb H9DPXoK7btM9PVBAIO4rZVZHyDYXDf5ijROfSUN3OYvNOh_KH3Rh95xjmuOVBzX67yao7M1Q-jN1fv5- QLFAR5WBXfDVUAkYDsZ9W6VduatIFSQMuxARTJVCAatIrbgILQZhzinwRvNZL0_6xIkQlb0uireH3_0ZoH3BG p0BtfQEwCIKxv-ecu8SiUNHcLBW4ssvvQXBNWUXSLLNMrB7hFPCfHG3z1aiDoTqBqfs_xaHfdyYq- hZ_JnXtHy9
42. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (consulté le 2024-02-02)
43. **NICE**, *Overweight and obesity management*, NICE Clinical Guideline, 2026
44. **Dynamed**, *Obesity in Adults>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/obesity-in-adults#MEDICATIONS (consulté le 2024-03-25)
45. **Claudia K. Fox ; Margarita Barrientos-Pérez ; Eric M. Bomberg ; John Dcruz ; Inge Gies ; Nina M. Harder-Lauridsen ; Muhammad Yazid Jalaludin ; Kushal Sahu ; Petra Weimers ; Thomas Zueger ; Silva Arslanian**, *Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity - A Randomized Trial*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407379
46. **Kelly A. S. ; Auerbach P. ; Barrientos-Perez M. ; Gies I. ; Hale P. M. ; Marcus C. ; Mastrandrea L. D. ; Prabhu N. ; Arslanian S. ; N. N. Trial Investigators**, *A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233338|https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1916038?articleTools=true
47. **Gerardi C. ; Allocati E. ; Prutsky G. ; Carrano F. M. ; Romano E. ; De Giorgi S. ; Metzendorf M. I. ; Calcaterra V. ; Di Lorenzo N. ; Banzi R.**, *Pharmacological interventions for the treatment of obesity in children and adolescents*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2026, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015986
48. **Weghuber Daniel ; Barrett Timothy ; Barrientos-Pérez Margarita ; Gies Inge ; Hesse Dan ; Jeppesen Ole K. ; Kelly Aaron S. ; Mastrandrea Lucy D. ; Sørrig Rasmus ; Arslanian Silva**, *Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208601|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208601?articleTools=true

49. **Johnson Tyrone A. ; Incze Michael A. ; Silverstein William K.**, *Heightened Vigilance Needed When Patients Are Prescribed GLP-1 and GIP Agonists*, JAMA Internal Medicine, 2024, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.3732|https://watermark.silverchair.com/jamainternal_johnson_2024_ed_240008_1727970886.07636.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA2EwggNdBgkqhkiG9w0BBwagggNOMIIDSgIBADCCA0MGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMGcO__Vj1QszZ2F4xAgEQgIIDFGCgFnYvm-0DplBzvvGI3qT222YrYrty4PJm5h07XAyllzZQH57H9MytCZ18Z524W4gMUGt3LGVflZ4cxUraVFSUTtC0ZQKt_0KHPY0ttWPoKWBfBcWGPxdqisylTgLV1JqZ_CAg6xKKzeaTkidX0AlT3G_SxQvy0iE0n3na9jSikWZY4fq3XyjcNV1cNwdEZylCHFvVAVCk5jP27zN00CyUfU10cqFJ6khDtGh9EWWl9f0z64VJkdfrit6R1f5gEOz1y95f4NEKm5th-7PauluDTgS-i_u7sMCHaCAPA5GvBnmlo3T8MPh9dTX_qeTycPvBfe_y1FVS4xFv_Kn68m0R_BXnoYIz37QSfDTGXci0R_6STTiyWL4VymzTRSwpD54YZrQC7TSaSgSVHw4L1rK820ZV7fjbCHn8ZnIRAFc_r1ZwSf5OJDoPOe_6JFw76Wec7NVrG6nk2G_r5MI4wVFwWEnT3PL4C_qnleAiQtgJhSaa7xH6K9wLh5NzMNjzhfrMwFls5lCvSEPc0KD_50brtRo2M3VPOQYbTtUWC7QBdVfZhujerfeherl4TRtBRIdCg63Jjh4FBufKFrb-1RSu_2_a5bMThe9VY37NYgvdKOstImH3uvltSQdHFDbBsrVmINXA6UcoE47G50fieIfHZXbPDQ8KM9HjY3aHiXcrwrahBzZADbs7ugZuyvy-oApsOGbzn2oqtpsrV3YMByuG4cRIdTd1bTo5FRWa5FGA8OoJqm3vuhE7vpIajWT7NgLn3R0Si13uJnK3WXKrjYvzjMJMsW807T30Iwhr4Y87vu_LM1zf5BFw18pzVa-rPZ_b6xhPsCTsX5M6X8YnCQBYOChL1kbfb-UQ4BDOuZf4nWHmqPUCPFkZQdxYbRHRs1QfO-jPnWV1Jih59z5HuS0809GdrXgu-ngEvM12CZhC9D6Pk2P-igOHI4Z_ArTOUotXTpHPKKm1DVs-aaXgHm1k5WwBufh_kterHk38KSM-7HC_mbfKfUhZuQzqOezDISS5eLoPv_X-jmtKqTYi8LFRdBiL

50. **Prescrire Rédaction**, *Agoniste du GLP-1 ou tirzépatide + lévothyroxine : ajuster la dose de lévothyroxine au poids*, La Revue Prescrire, 2025

51. **Gudzune K. A. ; Kushner R. F.**, *Medications for Obesity: A Review*, JAMA, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39037780

52. **le Roux Carel W. ; Astrup Arne ; Fujioka Ken ; Greenway Frank ; Lau David C. W. ; Van Gaal Luc ; Ortiz Rafael Violante ; Wilding John P. H. ; Skjøth Trine V. ; Manning Linda Shapiro ; Pi-Sunyer Xavier**, *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*, The Lancet, 2017, http://ac.els-cdn.com/S0140673617300697/1-s2.0-S0140673617300697-main.pdf?_tid=b4f2096c-08c4-11e7-a52b-00000aab0f01&acdnat=1489502840_d731208049022b3599564d8ba9a58534

53. **NICE**, *Liraglutide for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2020

54. **Mahase Elisabeth**, *Semaglutide may provide sustained weight loss for at least four years, study reports*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/385/bmj.q1113.full.pdf

55. **Henning Bliddal ; Harold Bays ; Sébastien Czernichow ; Joanna Uddén Hemmingsson ; Jøran Hjelmesæth ; Thomas Hoffmann Morville ; Anna Koroleva ; Jesper Skov Neergaard ; Patricia Vélez Sánchez ; Sean Wharton ; Alicja Wizert ; Lars E. Kristensen**, *Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403664

56. **Knop Filip K. ; Aroda Vanita R. ; do Vale Ruben D. ; Holst-Hansen Thomas ; Laursen Peter N. ; Rosenstock Julio ; Rubino Domenica M. ; Garvey W. Timothy**, *Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011856?via%3Dihub

57. **Khan Sadiya S. ; Ndumele Chiadi E. ; Kazi Dhruv S.**, *Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.22284|https://watermark.silverchair.com/jama_khan_2024_vp_240154_1730934453.89139.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA04wggNKBgkqhkiG9w0BBwaggM7MIIDNwIBADCCAzAGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsFEEPDLgG4EbSf9KAgEQgIIDAXrdQ2vJiGPJafLd0X1dKWCW-

qsjLcdIvAKjes9Uej18hPJqlLpcQlKUTCFQvZbGdDi4u9W9kAj80Dh58dDsuEkNvoZ_yfmi5EU4WrGAC4gwb6rod_pHkkcytNwICQBelOcnKMQ6TViRdXODqDOSzg8nSMggjm5WX4sk4Qhis-nEZc_ZQn3Jdz5ua2qVEBm6XYVn_Ta4LQgleJjof_6UKp27t1a7BAUMwS3hfSNlhbYeu5te5tJB4z3cKVrQ7bMhEZPyYzEH5ocI-mYMX8KEgtvDtvTJCCnr-yZdJobCHFa3ANRZVH6f9A7XxQ8s7vuH8q3aZVREK4TG8-NeBp7W0lRP9nsZk9YJtKCnFZpFMjRp9ZwQVu8YixTCJku85jySKLUIqN08qOPSYFly8GhUhHECq4-w0pW4g4sH2Y8-CYmRClQBJ7fsMwEw85jmI_g2QforrkswAjupQUfJoFPhC7lHwgaUO-Q3CAq3NDK4Fqqa34SQVkxw3nLagsx5vLudqkzgCGfCwDaEk-E6km9Jl0QpdFwl7z9_iaeZnRDHm_dA4PBs4hJIAHuqMOB-A-CY7isWlIgeOhxK2mawMZ-ca7SQJjlZUZjlqGVqx0vhhyVTVGDpM4u_IHuZmYw-JvvpgXZSpqnCCg1qpe-dFzOK-h9hl7piZ2ti_8kHEA5zIvQH4jnB0QNGe0oPhi5GUS1tuJn5UxKEAUXIEomhkk0HlXjuZVAYYseZcxJTHlg2JWygh-XbuNX9Ywip11GkMNGFhEmfms-Zb_0VExxQySn_vmTTpxyegXvJSZxDjCIUyE4kFKgJVKiE4TfUOxHa6jdVLzrt_eiU-7vB5FbOoBUGWgRn0dYvcZPXtbbBgEpStinRbli3QH1aipMH-OcnpDfrzuLEva3ysLxWF8G27QorfvJJEpUxRP2jOEfg3NxD-wOXEjzNA3lj9Gi9hyc4iSvpCZItbSDuwV1ithFO8TkxH4csxNwCpQVgPNwLoaQiiaitn1HfHKDUNvhqg5vBJheSOaE

58. **Atul Malhotra ; Ronald R. Grunstein ; Ingo Fietze ; Terri E. Weaver ; Susan Redline ; Ali Azarbarzin ; Scott A. Sands ; Richard J. Schwab ; Julia P. Dunn ; Sujatro Chakladar ; Mathijs C. Bunck ; Josef Bednarik**, *Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404881
59. **Milton Packer ; Michael R. Zile ; Christopher M. Kramer ; Seth J. Baum ; Sheldon E. Litwin ; Venu Menon ; Junbo Ge ; Govinda J. Weerakkody ; Yang Ou ; Mathijs C. Bunck ; Karla C. Hurt ; Masahiro Murakami ; Barry A. Borlaug**, *Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2410027|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2410027?download=true
60. **NICE**, *Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2017
61. **EMA**, *EMA concludes review of weight management medicine Mysimba*, 2025
62. **Dynamed**, *Hypothyroidism in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2023-09-28)
63. **Dynamed**, *Nontoxic Multinodular Goiter>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nontoxic-multinodular-goiter#MANAGEMENT (consulté le 2023-09-28)
64. **BMJ Best Practice**, *Obesity in Adults>Management>Treatment Algorithm>Thyroid hormone*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/treatment-algorithm (consulté le 2023-09-18)
65. **Dynamed**, *Thyroid Replacement Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thyroid-replacement-therapy#GUID-C5C9F5F6-EC75-406C-9C36-094B79A335ED (consulté le 2023-09-28)
66. **Stott David J. ; Rodondi Nicolas ; Kearney Patricia M. ; Ford Ian ; Westendorp Rudi G.J. ; Mooijaart Simon P. ; Sattar Naveed ; Aubert Carole E. ; Aujesky Drahomir ; Bauer Douglas C. ; Baumgartner Christine ; Blum Manuel R. ; Browne John P. ; Byrne Stephen ; Collet Tinh-Hai ; Dekkers Olaf M. ; den Elzen Wendy P.J. ; Du Puy Robert S. ; Ellis Graham ; Feller Martin ; Floriani Carmen ; Hendry Kirsty ; Hurley Caroline ; Jukema J. Wouter ; Kean Sharon ; Kelly Maria ; Krebs Danielle ; Langhorne Peter ; McCarthy Gemma ; McCarthy Vera ; McConnachie Alex ; McDade Mairi ; Messow Martina ; O'Flynn Annemarie ; O'Riordan David ; Poortvliet Rosalinde K.E. ; Quinn Terence J ; Russell Audrey ; Sinnott Carol ; Smit Jan W.A. ; Van Dorland H. Anette ; Walsh Kieran A. ; Walsh Elaine K. ; Watt Torquil ; Wilson Robbie ; Gussekloo Jacobijn**, *Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, New England Journal of Medicine, 2017, http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825
67. **Dynamed**, *Treatment of Infertility in Women>Assisted Reproductive Technology (ART)>ART in women with thyroid disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/treatment-of-infertility-in-

women#GUID-4ED0E128-939D-4C9E-8684-64C2CA26C7F5 (consulté le 2023-09-28)
68. **Taylor Peter N. ; Medici Marco M. ; Hubalewska-Dydejczyk Alicja ; Boelaert Kristien**, *Hypothyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3
69. **BMJ Best Practice**, *Thyroid function testing*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1121/details (consulté le 2025-03-18)
70. **Bloem E.**, *Schildklieraandoeningen*, NHG, 2025
71. **NICE**, *Thyroid disease: assessment and management*, NICE Guideline, 2023
72. **error : authors is missing**, *Primary hypothyroidism*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/535 (consulté le 2025-04-25)
73. **Dynamed**, *Thyrotropin Alfa>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/thyrotropin-alfa (consulté le 2023-09-28)
74. **BMJ Best practice**, *Grave's disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (consulté le 2023-09-13)
75. **Chaker Layal ; Cooper David S. ; Walsh John P. ; Peeters Robin P.**, *Hyperthyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623020160?via%3Dihub
76. **Dynamed**, *Graves Disease in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2023-09-28)
77. **Dynamed**, *Toxic Thyroid Adenoma>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/toxic-thyroid-adenoma#MANAGEMENT (consulté le 2023-09-28)
78. **BMJ Best Practice**, *Subacute thyroiditis > Management > Approach > Hyperthyroid (thyrotoxic) phase*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/812/management-approach (consulté le 2023-09-08)
79. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Major Types of Thyroiditis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR_TYPES_OF_THYROIDITIS (consulté le 2023-09-28)
80. **BMJ Best Practice**, *Toxic thyroid adenoma>Management>Approach>Symptomatic treatment*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (consulté le 2023-10-05)
81. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Graves Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2023-09-28)
82. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Overview and Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#GUID-59CE03F3-B346-41DB-A7F4-50010F77147A (consulté le 2023-09-28)
83. **BMJ Best Practice**, *Toxic Thyroid Adenoma>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (consulté le 2023-10-05)
84. **BMJ Best Practice**, *Toxic multinodular goitre>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/714 (consulté le 2023-10-05)
85. **BMJ Best Practice**, *Graves disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (consulté le 2023-10-05)
86. **BMJ Best Practice**, *Thyroid cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/263/management-approach (consulté le 2023-10-05)
87. **Prescrire Rédaction**, *Testostérone : utile dans certains hypogonadismes masculins*, La Revue Prescrire, 2025
88. **BMJ Best Practice**, *Anabolic steroid use discorder*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/987 (consulté le 2023-10-05)
89. **Dynamed**, *Testosterone Therapy in Male Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 27/09/2023)
90. **Windfeld-Mathiasen Josefine ; Heerfordt Ida M. ; Dalhoff Kim Peder ; Andersen Jon Trærup ; Horwitz Henrik**, *Mortality Among Users of Anabolic Steroids*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3180

91. **Prescrire Rédaction**, *Stéroïdes androgéniques anabolisants : accidents cardiaques et thromboemboliques veineux*, La Revue Prescrire, 2025
92. **Schwenk T.**, *More Risks Associated with Anabolic Steroid Use*, NEJM J Watch, 2025
93. **Schwenk T.**, *Characteristics of Drug-Induced Liver Injury from Anabolic Steroids and Selective Androgen-Receptor Modulators*, NEJM J Watch, 2024
94. **Lincoff A. Michael ; Bhasin Shalender ; Flevaris Panagiotis ; Mitchell Lisa M. ; Basaria Shehzad ; Boden William E. ; Cunningham Glenn R. ; Granger Christopher B. ; Khera Mohit ; Thompson Ian M. ; Wang Qiuqing ; Wolski Kathy ; Davey Deborah ; Kalahasti Vidyasagar ; Khan Nader ; Miller Michael G. ; Snabes Michael C. ; Chan Anna ; Dubcenco Elena ; Li Xue ; Yi Tingting ; Huang Bidan ; Pencina Karol M. ; Travison Thomas G. ; Nissen Steven E.**, *Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025
95. **NICE**, *Prostate cancer: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
96. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization (consulté le 2023-09-27)
97. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Diagnosis>Making the Diagnosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization#GUID-3D6E8025-4DA9-4275-93E1-DC063B739C5D (consulté le 2023-09-27)
98. **Dynamed**, *Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Management of Acne in PCOS>Recommendations for Management of Acne in PCOS*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos#GUID-47973783-DCB9-4B15-A16C-C8B23ECDC86E (consulté le 2023-09-27)
99. **EMA**, *PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report - Cyproterone/ethinylestradiol*, 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpsrj0006_en.pdf
100. **Prescrire Rédaction**, *Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves*, La Revue Prescrire, 2023
101. **BMJ Best Practice**, *Primary adrenal insufficiency>Management>Approach> Long-term replacement therapy for primary adrenal insufficiency*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/56/management-approach (consulté le 2023-10-05)
102. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management>Recommandations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/management-recommendations (consulté le 2023-10-05)
103. **BMJ Best Practice**, *Cushing syndrome>Diagnosis>Investigations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/205/investigations (consulté le 2023-10-05)
104. **BMJ Best Practice**, *Congenital adrenal hyperplasia>Management>Approach> Maintenance therapy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/699/management-approach (consulté le 2023-10-01)
105. **error : authors is missing**, *Postoperatieve pijn*, 2024, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/postoperatieve_pijn/startpagina_-_postoperatieve_pijn.html
106. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
107. **Beuschlein Felix ; Else Tobias ; Bancos Irina ; Hahner Stefanie ; Hamidi Oksana ; van Hulsteijn Leonie ; Husebye Eystein S ; Karavitaki Niki ; Prete Alessandro ; Vaidya Anand ; Yedinak Christine ; Dekkers Olaf M**, *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.*, Eur J Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38714321
108. **Prescrire Rédaction**, *Arrêt d'une corticothérapie prolongée*, La Revue Prescrire, 2025
109. **BMJ Best Practice**, *Diabetes Insipidus>Management>Treatment algorithm>Chronic central DI*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/288/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-05)
110. **Rédaction Prescire**, *Desmopressine : anticiper les intoxications par l'eau*, La Revue Prescrire, 2024

111. **Dynamed**, *Desmopressin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (consulté le 2023-10-05)
112. **BMJ Best Practice**, *Enuresis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/690 (consulté le 2023-10-05)
113. **Dynamed**, *Desmopressin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (consulté le 2023-10-05)
114. **Yuen Kevin C J ; Biller Beverly M K ; Radovick Sally ; Carmichael John D ; Jasim Sina ; Pantalone Kevin M ; Hoffman Andrew R**, *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE.*, Endocr Pract, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760824
115. **Tidblad Anders ; Bottai Matteo ; Smedby Karin E ; Albertsson-Wikland Kerstin ; Sävendahl Lars**, *Long-term risk of neoplastic events after childhood growth hormone treatment: a population-based cohort study in Sweden.*, Front Endocrinol (Lausanne), 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38505755
116. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (consulté le 2023-12-20)
117. **EMA**, *European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines Intranasal formulation for osteoporosis treatment to be withdrawn; new restriction to indication for injectable use in Paget's disease.*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines_en.pdf

6. Gynéco-obstétrique

6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales
6.2. Contraception
6.3. Ménopause et substitution hormonale
6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine
6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée
6.6. Progestatifs
6.7. Antiprogestatifs
6.8. Suppression de la lactation et hyperprolactinémie
6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique

6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici:

- médicaments de la candidose vulvovaginale
- médicaments de la vaginose bactérienne
- médicaments divers à usage vaginal.

Les médicaments à usage systémique et local utilisés dans le cadre de l'atrophie vaginale sont discutés avec les médicaments de la ménopause (*voir 6.3.*). Les médicaments à usage systémique utilisés dans les infections vulvovaginales sont discutés dans les chapitres *Antibactériens* (*voir 11.1.*), *Antimycosiques* (*voir 11.2.*) et *Antiparasitaires* (*voir 11.3.*).

Seuls les médicaments à usage systémique sont efficaces dans les infections sexuellement transmissibles (par gonocoques, *Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, syphilis* ou VIH). En cas d'infection sexuellement transmissible, le traitement des partenaires permet de prévenir une réinfection, même chez les personnes asymptomatiques

Effets indésirables

- En théorie, les effets indésirables avec les médicaments administrés par voie locale sont identiques à ceux de ces médicaments administrés par voie systémique. Étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale après application locale est d'habitude très faible, le risque d'effets indésirables systémiques est faible.

Interactions

- En théorie, les interactions avec les médicaments administrés par voie locale sont identiques à celles de ces médicaments administrés par voie systémique. Etant donné que la quantité qui atteint la circulation générale après application locale est d'habitude très faible, le risque d'interactions est faible.

6.1.1. Candidose vulvovaginale

Positionnement

- La candidose vulvovaginale (vulvo-vaginite à Candida) est plus fréquente dans les situations suivantes: utilisation d'antibiotiques à large spectre et de métronidazole, diabète, immunosuppression (traitement par des corticostéroïdes ou des antitumoraux, infection par le VIH) et taux élevés en estrogènes (grossesse, contraception hormonale, traitement par des estrogènes).[1]
- Le traitement d'une colonisation à Candida n'est nécessaire qu'en présence de symptômes gênants, l'infection n'étant pas dangereuse et pouvant guérir spontanément.[2] La candidose vulvovaginale n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible. Le partenaire n'est pas traité, sauf s'il

présente lui-même des symptômes.[3]

- Les différentes options thérapeutiques locales et systémiques ont une efficacité similaire, mais le traitement local peut apporter un soulagement légèrement plus rapide des symptômes et expose à moins d'effets indésirables.[2] La patiente peut toutefois préférer un traitement oral.
- Aucune donnée ne prouve que l'utilisation concomitante d'un antimycosique oral et d'un traitement local apporte un bénéfice supplémentaire.
- L'efficacité d'un traitement local par un dispositif médical à base d'acide lactique ou par *Lactobacillus* dans la candidose vulvovaginale n'est pas prouvée, ni dans les infections aiguës, ni dans les infections récidivantes.[4 5]
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2026)**
  - Candidose vulvovaginale (symptômes légers ou récurrents):
    - Premier choix: dérivé azolique par voie locale en prise unique ou traitement court (clotrimazole, fenticonazole).
    - Alternative: fluconazole par voie orale en prise unique, éventuellement à associer avec une crème à base de clotrimazole ou de miconazole pour traiter les démangeaisons externes.
  - Candidose vulvo-vaginale sévère (érythème ou œdème étendu ou lésions de grattage)
    - Clotrimazole par voie locale pendant 7 à 14 jours ou fluconazole oral à J1 et J4.
  - Candidose vulvo-vaginale pendant la grossesse ou l'allaitement:
    - Un traitement local est préférable.
  - Candidose vulvovaginale récidivante:
    - Première récidive: même traitement que pour une première infection.
    - Récidives > 3x/an: l'autotraitement en cas de symptômes ou un traitement prophylactique systémique (*voir 11.5.4.5.*) constituent des stratégies appropriées.[3]
- La place exacte de la nystatine à usage vaginal doit encore être déterminée par la BAPCOC. Certaines sources internationales accordent une même place aux azolés et à la nystatine.[3]

Indications (synthèse du RCP)

- Candidose vulvo-vaginale

Effets indésirables

- Préparations locales: irritation, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - La grossesse est un facteur de risque de candidose vulvo-vaginale.
  - Le passage systémique des antimycosiques pris par voie vaginale est très faible.
  - La BAPCOC conseille un traitement local.
  - L'utilisation d'un applicateur est déconseillée pendant la grossesse (RCP).
- Allaitement
  - L'utilisation de traitements locaux pendant l'allaitement est probablement sûre.
  - La BAPCOC conseille un traitement local.

Patients âgés

- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

6.1.1.1. Dérivés azoliques

6.1.1.2. Polyènes

6.1.2. Vaginose bactérienne

Positionnement

- Infection aiguë:
  - Dans la vaginose bactérienne (appelée aussi vaginite à *Gardnerella vaginalis* ou vaginite aspécifique), un traitement n'est nécessaire qu'en cas de symptômes gênants. Le traitement du ou des partenaires sexuels n'est généralement pas recommandé. Le traitement du partenaire permanent peut être envisagé en cas de vaginose bactérienne récurrente.[6] [7] La vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible (*WOREL - Vaginite/vaginose*).[8]
  - La clindamycine et le métronidazole par voie vaginale s'avèrent aussi efficaces qu'un traitement oral par le métronidazole, par d'autres dérivés nitro-imidazolés (*voir 11.3.3.*) ou par la clindamycine (*voir 11.1.4.*) (*WOREL - Vaginite/vaginose*).
    - Les recommandations ne s'accordent pas sur le premier choix de traitement:
      - BAPCOC: le traitement topique est le premier choix. Si un traitement oral est choisi, le métronidazole pendant 7 jours est le premier choix, ou 2g en prise unique en cas d'allaitement.
      - WOREL: le métronidazole par voie orale pendant 7 jours est le 1er choix. Les traitements par voie vaginale sont une alternative.[8]
      - NHG Standaard: place au même niveau les traitements oraux et vaginaux. Si un traitement oral est choisi, une prise unique de 2g de métronidazole ou de 1g pendant 7j sont considérés comme équivalents.[2]
  - Le *Lactobacillus* à usage vaginal (disponible en médicament ou sous forme de dispositif médical) est efficace, mais le choix entre les différentes préparations n'est pas clair.[3] De plus, des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent. Dans le guideline du WOREL concernant le traitement de la vaginite et de la vaginose aiguës, le traitement par probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves quant à son efficacité.[8]
  - L'efficacité de l'acide lactique à usage vaginal (dispositif médical) n'est que peu documentée.[8]
  - Antiseptiques à usage vaginal: l'efficacité du déqualinium dans la vaginose est étayée par quelques études[9] mais sa place exacte n'est pas claire. L'efficacité des autres antiseptiques (la povidone iodée p.ex.) dans la vaginose n'est pas convaincante.[10]
  - Certaines options thérapeutiques ne sont pas remboursées.
- Infection récidivante:
  - Une vaginose bactérienne récidivante se traite comme un premier épisode.
  - Les sources ne s'accordent pas sur la pertinence d'un traitement prophylactique. La BAPCOC ne le recommande pas. D'autres sources estiment qu'un traitement par métronidazole par voie vaginale deux fois par semaine prévient les récidives, mais seulement tant que le traitement est poursuivi.[3]
  - Un traitement vaginal par *Lactobacillus* (médicament ou dispositif médical) ou par acide lactique semble efficace en prévention[11] , mais des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent[12] .
  - Le traitement du partenaire masculin pourrait être efficace pour réduire les récidives. Le traitement

proposé du métronidazole oral pendant 7 jours associé à de la clindamycine en crème sur le pénis.

- Traiter la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes en prévention d'un accouchement prématuré n'a pas d'effet prouvé. Il existe cependant des preuves limitées d'une réduction du risque de fausse couche tardive.[13 14]
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2026)**
  - Vaginose bactérienne aiguë ou récidivante
    - Premier choix: métronidazole en ovule, clindamycine en ovule et clindamycine en crème vaginale.
    - Alternative: métronidazole oral pendant 7 jours. Envisager le métronidazole 2 g en prise unique en cas d'allaitement.[10]

Indications (synthèse du RCP)

- Clindamycine, déqualinium et métronidazole: vaginose bactérienne.
- *Lactobacilles*: normalisation et maintien du microbiote vaginal.

Effets indésirables

- Réactions allergiques, irritation.
- Métronidazole: candidose vulvo-vaginale, troubles gastro-intestinaux, vertiges, céphalées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données concernant le métronidazole (oral, vaginal) et la clindamycine (vaginal) sont nombreuses et rassurantes.
- Allaitement
  - L'utilisation de métronidazole ou de clindamycine par voie vaginale est possible pendant l'allaitement.
  - Si un traitement oral est choisi, la BAPCOC opte pour le métronidazole 2 g en prise unique.

Patients âgés

- La prise en charge est la même que pour les patients plus jeunes. Il n'y a pas d'études spécifiques chez les personnes âgées.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Le métronidazole pouvant être absorbé par voie systémique après application topique, un "effet disulfirame" ne peut être exclu en cas de consommation concomitante d'alcool (*voir Folia de mars 2017*) mais le risque semble rare.

Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes (aussi anneaux contraceptifs), ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

6.1.3. Antiseptiques à usage vaginal

Il existe aussi beaucoup d'antiseptiques à usage vaginal qui ne sont pas enregistrés comme médicaments.
Le déqualinium, un antiseptique dont l'indication se limite à la vaginose bactérienne, est abordé au point *6.1.2.*

Positionnement

- La povidone iodée a comme indication dans le RCP l'utilisation dans le cadre d'interventions chirurgicales et obstétricales. Elle a aussi l'indication vaginite, sans preuves d'efficacité.[10]

Indications (synthèse du RCP)

- Désinfection uro-génitale.
- Vulvo-vaginites.

Posologie

- La posologie n'est pas mentionnée pour la povidone iodée étant donné qu'elle varie en fonction de l'indication.

6.2. Contraception

Les différentes méthodes contraceptives reprises dans le Répertoire sont

- les associations estroprogestatives: pilule, anneau vaginal, patch
- les progestatifs: par voie orale, injection trimestrielle et implant
- les DIU: au cuivre ou avec progestatif.

Les autres méthodes contraceptives non discutées dans ce Répertoire sont

- les méthodes barrières: préservatif masculin ou féminin, diaphragme
- les méthodes dites "naturelles"
- la stérilisation féminine (ligature tubaire) ou masculine (vasectomie).

Positionnement

- Le choix de la méthode contraceptive se fait en concertation avec la patiente, en tenant compte de ses préférences et de ses éventuels facteurs de risque (*voir Folia d'août 2023*).
- Les méthodes réversibles les plus efficaces sont les méthodes à longue durée d'action, c-à-d. nécessitant moins d'une administration par mois: DIU au cuivre ou hormonal, implant et piqûre contraceptive.[15]
- Associations estroprogestatives
  - Outre leur usage contraceptif, les associations estroprogestatives sont aussi utilisées en cas de troubles du cycle et pour retarder les menstruations. Elles sont également utilisées en cas de dysménorrhée [*voir Folia de juin 2020*], d'endométriose[16] et dans l'acné[17] [*voir Folia de juillet 2005*] et certaines associations (non contraceptives) dans le cadre des symptômes liés à la ménopause[18] (*voir 6.3.*).
  - Lorsque le choix se porte sur une association estroprogestative, les préparations monophasiques constituent une option adéquate chez la plupart des femmes, en raison de leur facilité d'utilisation.
  - Les préparations monophasiques sont souvent subdivisées de la façon suivante, mais cette classification ne fait pas consensus, et ne correspond pas à des spécificités propres à chaque "génération".
    - Les contraceptifs de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol). Ces contraceptifs ne sont plus commercialisés depuis décembre 2023.
    - Les contraceptifs de deuxième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (20 ou 30 µg d'éthinylestradiol) et du lévonorgestrel ou du norgestimate comme progestatif.
    - Les contraceptifs de troisième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (15 à 30 µg d'éthinylestradiol) et du désogestrel ou du gestodène comme progestatif.
    - Les contraceptifs contenant comme progestatif la chlormadinone, le diénogest, la drospirénone ou le noménestrol ne sont classés dans aucune de ces trois catégories. Ces contraceptifs sont parfois appelés (à titre promotionnel) "contraceptifs de quatrième génération". Dans le Repertoire, ils sont mentionnés sous le titre: "Autres préparations monophasiques".
  - Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport

bénéfice/risque. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest (*voir Folia de décembre 2020*).[19] Avec les associations qui contiennent moins de 30 µg d'éthinylestradiol, il y a toutefois un plus grand risque de pertes de sang irrégulières (*spotting*), ainsi qu'un plus grand risque d'échec de la contraception en cas d'oubli de la pilule, en particulier chez les femmes en situation d'obésité.

- Certaines associations estroprogestatives plus récentes ne contiennent pas d'éthinylestradiol, mais de l'estradiol ou de l'estétrol; il n'est pas prouvé que ces estrogènes entraînent moins d'effets indésirables cardio-vasculaires ou métaboliques.[20]
- Les préparations biphasiques peuvent être utilisées lorsqu'avec une préparation monophasique, des saignements surviennent pendant la première moitié du cycle.[19]
- Il n'est pas prouvé que les préparations triphasiques entraînent un meilleur contrôle du cycle ou moins d'effets indésirables.[19]
- Les préparations biphasiques et triphasiques sont aussi parfois subdivisées en contraceptifs de deuxième et de troisième génération en fonction du progestatif.
- L'efficacité contraceptive de la préparation séquentielle à base d'estradiol et de diénogest n'est pas supérieure à celle des autres estroprogestatifs à usage contraceptif et le diénogest semble exposer à un risque thromboembolique similaire à celui auquel exposent les progestatifs de troisième génération (*voir Folia de novembre 2021*).
- L'utilisation d'une préparation "à cycle étendu " (4 mois en continu) diminue la fréquence des menstruations mais provoque plus souvent du *spotting*.[21] La spécialité disponible ne présente pas de plus-value par rapport à la prise continue d'une préparation monophasique de deuxième génération, et est plus onéreuse. Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.[22 23]
- L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol (*voir 5.4.5.*) a également un effet contraceptif. Cette association est plus susceptible de provoquer des effets indésirables graves. C'est pourquoi l'indication primaire est limitée à l'acné modérée à sévère dans le RCP. Une fiche d'information pour les patients est fournie comme mesure de minimisation des risques (source: AFMPS).[24]
- Pour les associations estroprogestatives à usage vaginal ou transdermique, les données à long terme sont limitées; le risque de thromboembolie veineuse est probablement comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.[25]

- Progestatifs
  - À la posologie adéquate, la plupart des progestatifs - sauf la progestérone et la dydrogestérone - ont un effet contraceptif. Mais pour la contraception, ils sont le plus souvent utilisés en association à un estrogène (*voir 6.2.1.*).
  - Les progestatifs seuls par voie orale (anciennement "minipilule") ne contiennent que des doses très faibles de progestatifs. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, le risque de grossesse est comparable avec celui des autres contraceptifs hormonaux[26] . Le schéma de prise varie d'une spécialité à l'autre (voir la *rubrique "Posologie"*). Les effets indésirables sont principalement des saignements irréguliers (*spotting*).[27]
  - L'étonogestrel est utilisé sous forme d'implant dans la contraception. Lorsque l'implant a été placé correctement, son efficacité contraceptive sur la durée d'utilisation recommandée (jusqu'à 3 ans) est supérieure à celle des associations estroprogestatives; des saignements irréguliers (*spotting*) sont fréquents.[25 26]
  - La médroxyprogestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme contraceptif ("piqûre contraceptive"). Son efficacité contraceptive est élevée. Les effets indésirables tels que prise de poids et *spotting* sont fréquents. Une aménorrhée persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement est possible.[25]
  - Les contraceptifs à base d'un progestatif seul sont généralement considérés comme un bon choix

chez les femmes avec un risque accru de thrombose veineuse. Avec la piqûre contraceptive, il existe toutefois un léger risque accru de thromboembolie veineuse; la piqûre contraceptive est donc moins indiquée chez les femmes à risque fortement accru de thrombose veineuse, comme par exemple les femmes avec des antécédents de thromboembolie.[28]

- Les progestatifs seuls peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement ou chez les femmes qui présentent une contre-indication aux associations estroprogestatives (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).[29]
- Des données de sécurité limitées ne montrent pas de lien causal entre la prise de progestatifs oraux seuls et la survenue d'événements cardiovasculaires.[30 31]
- Des données observationnelles récentes indiquent une légère augmentation du risque de cancer du sein en cas d'utilisation actuelle ou récente de progestatifs seuls (oraux, injectables, DIU).[32 33]
- La médroxyprogestérone injectable pourrait être associée à un faible risque réversible de cancer du col de l'utérus[34], mais ceci doit être confirmé.
- L'aménorrhée qui survient fréquemment avec les contraceptifs à base d'un progestatif seul peut causer une peur inutile d'être enceinte chez la femme, mais peut aussi retarder le diagnostic d'une grossesse réelle.

- Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre ou au lévonogrestel sont utilisés pour la contraception. Leur efficacité contraceptive égale au moins celle des associations estroprogestatives.[15] La quantité de lévonorgestrel du DIU qui atteint la circulation générale est très faible. Ils sont aussi utilisés comme contraception d'urgence[25] (*off label* pour le DIU au lévonorgestrel), *voir 6.2.4.*
- Outre ces approches, le préservatif, le diaphragme et la stérilisation (chez l'homme ou la femme) peuvent aussi être envisagés comme moyen de contraception.[25]
- Certaines formes de "contraception naturelle" peuvent constituer une alternative pour les couples motivés [*voir Folia de décembre 2010*].
- Pour la contraception orale d'urgence (*morning after pill, alias pilule du lendemain*), *voir 6.2.4.*.

Interactions

- Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ou de la contraception hormonale d'urgence et entraîner un **échec contraceptif et une grossesse non désirée**. Lors de l'instauration d'un traitement susceptible d'interagir, le prescripteur doit interroger la patiente au sujet d'une éventuelle contraception. Si le traitement est nécessaire, la méthode contraceptive doit être adaptée. Dans le *Folia de novembre 2021*, les interactions pouvant entraîner un échec de la contraception hormonale (y compris d'urgence) sont discutées, ainsi que des conseils pour diminuer le risque d'interactions. Les situations suivantes sont abordées:
  - **Interactions qui accélèrent le métabolisme (induction enzymatique) des contraceptifs hormonaux (y compris la contraception d'urgence)**: inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*, surtout certains anti-épileptiques, antituberculeux et le millepertuis), et le ritonavir. L'effet inducteur peut persister jusqu'à un mois après l'arrêt du médicament inducteur.
  - **Interactions avec des médicaments qui diminuent l'absorption des contraceptifs hormonaux oraux (y compris la contraception d'urgence)**, par exemple en provoquant une diarrhée aqueuse sévère ou des vomissements.
  - **Interactions entre les progestatifs et la contraception d'urgence à base d'ulipristal**: *voir 6.2.4.*
- Les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques, à l'exception de la rifampicine et la rifabutine (inducteurs du CYP3A4, *voir Tableau Ic.*). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduisent ainsi leur résorption a été abandonnée. La plupart des sources ne recommandent pas de mesures contraceptives supplémentaires lors d'un traitement par antibiotiques (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine), à moins que les antibiotiques ne provoquent de graves vomissements ou une diarrhée liquide sévère.
- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre, du DIU au lévonorgestrel et de la médroxyprogestérone injectable n'est pas affectée par l'interaction avec d'autres médicaments.

6.2.1. Estroprogestatifs à usage contraceptif

Positionnement

- *Voir 6.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception.
- Certaines spécialités: traitement de l'acné entre la ménarche et la ménopause, ménorragies.

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Pour certaines spécialités l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et les tumeurs hépatiques sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.
- Chlormadinone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.

Effets indésirables

- La plupart des données proviennent d'études rétrospectives et souvent aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (entre autres teneur élevée ou faible en estrogène).
- Troubles gastro-intestinaux, chloasma, acné.
- Tendance dépressive, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
- Rétention hydrosodée, prise de poids, mastodynie.
- Troubles menstruels (*spotting*, saignements intercurrents), aménorrhée à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.
- Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquence clinique.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans.
- Thrombose veineuse profonde: risque plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest, par rapport au lévonogestrel ou au norgestimate. Les données concernant les formes d'administration transdermiques et vaginales montrent un risque similaire ou plus élevé. Pour la chlormadinone et le nomégestrol, ce risque n'est toujours pas clairement établi [*voir Folia de janvier 2018 et Folia de décembre 2020*]. Une large étude observationnelle suggère une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu ou continu par rapport au schéma classique (21j + 7j d'arrêt). Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.
- Fermeture prématurée des cartilages de croissance chez l'enfant.

- Voies d'administration transdermiques et vaginales: aussi réactions locales.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).
- Chlormadinone et nomégestrol : méningiome (rare).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - La grossesse est une contre-indication selon le RCP: il est recommandé d'arrêter le traitement. Cependant, en cas de grossesse accidentelle survenue malgré la prise d'une contraception hormonale, les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux contraceptifs estroprogestatifs sont très nombreuses et aucun effet malformatif ou fœtal attribuable à cette exposition n'est retenu à ce jour.
  - **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os et dans un DIU, lynestrénol) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**
- Allaitement
  - L'utilisation d'estroprogestatifs est déconseillée pendant les 6 semaines suivant l'accouchement (voir rubrique *"Précautions particulières"*).
  - L'allaitement est une contre-indication dans le RCP: les estrogènes peuvent avoir un effet négatif sur la lactation pendant les 6 premières semaines. Leur passage dans le lait est limité.
  - Les contraceptifs à progestatif seul n'influencent pas l'allaitement ni le risque de thrombose et peuvent donc être utilisés plus tôt.

Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la *rubrique "Interactions" en 6.2*. Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, *voir Folia de novembre 2021*.
- Risque thromboembolique accru en cas d'utilisation simultanée d'un AINS et d'une association estroprogestative (en particulier avec les associations à haut risque thromboembolique) [*voir Folia d'août 2026*].
- Les estrogènes et les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les **inducteurs du CYP3A4** (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des associations estroprogestatives (orales, transdermiques et vaginales) et provoquer des métrorragies (spotting): *voir aussi rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*. L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuronoconjugaison (via l'UDP-glucuronyltransférase). Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pouvant aussi être inducteurs de la glucuronoconjugaison, et en l'absence d'études in vivo, il faut considérer que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des autres estrogènes.
- Il semblerait que les contraceptifs oraux influencent la pharmacocinétique de nombreux autres médicaments, mais ceci est peu documenté, sauf en ce qui concerne la baisse des concentrations plasmatiques de la lamotrigine; une contraception non hormonale étant à privilégier en cas de traitement par lamotrigine.
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.
- Associations avec le glécaprévir et avec voxilaprévir + éthinylestradiol: risque augmenté d'élévation d'alanine aminotransférase (ALAT). En théorie, cette interaction peut être extrapolée aux contraceptifs combinés contenant de l'estradiol.

Précautions particulières

- Tabagisme: conseiller aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un contraceptif combiné.

Les femmes de plus de 35 ans qui continuent à fumer doivent être fortement encouragées à utiliser une autre méthode contraceptive.

- Prudence également en cas de fonction hépatique altérée, de prolactinome ou de prurit dû à une cholestase.
- Les associations estroprogestatives sont déconseillées jusqu'à six semaines post partum en raison d'un risque thromboembolique.
- La prudence s'impose en cas de diabète, d'hypertension ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique. Lorsqu'une hyperglycémie ou une élévation de la tension artérielle survient lors de l'instauration d'un traitement par une association estroprogestative, une autre méthode contraceptive doit être envisagée.
- Les contraceptifs doivent être arrêtés 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée comportant des risques thromboemboliques; si l'interruption des contraceptifs n'a pas pu se faire à temps, des mesures de prévention thromboembolique peuvent être indiquées, comme l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire. Il est également préférable d'arrêter les contraceptifs estroprogestatifs en cas d'immobilisation prolongée des membres inférieurs.
- Des saignements anormaux imposent la recherche d'une cause organique, p.ex.une affection maligne.
- En cas d'oubli de pilule, la stratégie à adopter dépend du moment du cycle, du nombre de comprimés oubliés, et de la survenue ou non de rapports sexuels non protégés dans les jours précédents (*voir Tableau 6a* ci-dessous). Pour le choix de la contraception d'urgence, voir *6.2.4.*.
- Il est recommandé de prendre le contraceptif chaque jour à la même heure, certainement pour les préparations qui ne contiennent que de faibles doses d'éthinylestradiol.
- Les contraceptifs oraux semblent un peu moins fiables en cas de diarrhée sévère et de vomissements.
- Chez les femmes pesant plus de 90 kg, une diminution d'efficacité du patch est possible.
- Certaines sources conseillent d'éviter les contraceptifs oraux après une chirurgie bariatrique.

Posologie

- Pour obtenir une efficacité contraceptive immédiate, le premier comprimé du premier cycle de traitement sera généralement pris le premier jour des menstruations. Si la contraception est instaurée en cours de cycle, une méthode contraceptive complémentaire s'avère nécessaire pendant les 7 premiers jours [*voir Folia de juillet 2010*]. Ensuite, le contraceptif sera pris quotidiennement pendant 21 jours (ou 22 jours pour la préparation biphasique). Une pause thérapeutique de 7 jours maximum sera alors observée avant de recommencer un nouveau cycle de 21 ou 22 jours, sans tenir compte du moment de l'apparition des menstruations. Dans ces conditions strictes de prise, particulièrement indiquées pour les associations estroprogestatives faiblement dosées, la protection contraceptive est habituellement assurée dès le premier cycle de traitement. Certaines préparations contiennent 28 comprimés par plaquette, ou 91 comprimés pour la préparation à cycle étendu; avec ces préparations, aucune pause thérapeutique ne doit être observée entre les cycles mais l'ordre des prises doit être scrupuleusement respecté.
- La pilule monophasique, le système transdermique et l'anneau vaginal peuvent être utilisés en continu pendant plusieurs cycles, ce qui peut être utile chez les femmes qui présentent des troubles menstruels tels que dysménorrhée ou migraine prémenstruelle.

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction

de genre.

- *Voir Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020.*

Tableau 6a Recommandations en cas d'oubli* de la pilule contraceptive (monophasique)[35]

Directement après l'intervalle sans hormones (jour 1)	> 24 heures de retard (1er comprimé oublié)	• prendre encore la pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.
		• méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs
		• contraception d'urgence:
		  • si le rapport sexuel moins de 72 heures avant l'oubli: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule)
		  • si le rapport sexuel plus de 72 heures (mais pas plus de 5 jours) avant l'oubli: DIU (ou éventuellement ulipristal)

À tout moment (sauf jour 1)	1 comprimé oublié (excepté le tout premier comprimé de la plaquette)	• prendre encore la pilule oubliée, et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment. • pas de mesure supplémentaire
Semaine 1	⩾ 2 comprimés oubliés	• prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment. • méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs • contraception d'urgence**:

		• si le rapport sexuel date de moins de 72 heures: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule) • si le rapport sexuel date de plus de 72 heures (mais pas plus de 5 jours): DIU (ou éventuellement ulipristal)
Semaine 2	⩾ 2 comprimés oubliés	• prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment. • méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs • contraception d'urgence: pas nécessaire
Semaine 3 (aussi valable pour les préparations monophasiques prises en continu depuis min. 3 semaines)	⩾ 2 comprimés oubliés	• prendre encore la dernière pilule oubliée, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment, puis finir la plaquette et continuer avec la plaquette suivante sans interruption • contraception d'urgence: pas nécessaire ou • débuter l'interruption de 7 jours depuis le premier jour d'oubli de la pilule

*Un oubli est considéré comme un retard de prise de plus de 12 heures (24 heures pour l'oubli de la 1ère pilule de la plaquette)

**Si le rapport sexuel date de ⩽ 3 jours (72 heures): lévonorgestrel 1,5 mg. Si le rapport sexuel date de > 3 jours et ⩽ 5 jours: DIU (ulipristal potentiellement moins efficace, *voir Positionnement 6.2.4.*).

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant la prise de lévonorgestrel, reprendre un nouveau comprimé. Pour plus d'informations sur la contraception d'urgence, *voir Positionnement 6.2.4.*

6.2.1.1. Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif

6.2.1.2. Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif

6.2.1.3. Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif

6.2.2. Progestatifs à usage contraceptif

Positionnement

- *Voir 6.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception.
- Médroxyprogestérone: aussi en oncologie (*voir 6.6.*).

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre du traitement).
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Thrombo-embolie veineuse active.
- Insuffisance hépatique sévère; pour certaines spécialités aussi tumeurs hépatiques (RCP).
- Drospirénone: aussi insuffisance rénale aiguë ou sévère.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, acné, alopécie, hirsutisme, rash, urticaire, rétention hydrosodée, prise de poids, kystes ovariens, mastodynie.
- Diminution de la libido, céphalées, vertiges, fatigue, tendances dépressives, troubles du sommeil.
- Troubles menstruels: souvent pertes de sang irrégulières (*spotting*); aménorrhées prolongées à l'arrêt du traitement, plus fréquentes avec les formes retard injectables, les implants ou en cas de prise continue; dysménorrhée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: l'impact clinique n'est pas clair.
- Rare: troubles de la fonction hépatique, ictère cholestatique.
- Médroxyprogestérone: aussi diminution réversible de la densité osseuse en cas de traitement prolongé; injection sous-cutanée: réactions locales.
- Implant à base d'étonogestrel: aménorrhée chez environ 20% des utilisatrices, possibilité de migration (rarement dans l'artère pulmonaire), difficultés lors du retrait de l'implant (risque de lésions).
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os ou dans un DIU, lynestrénol, norgestrel) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir *la rubrique "Interactions" sous 6.2.* Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, *voir Folia de novembre 2021.*
- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)

peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des progestatifs seuls (forme orale et implant) et provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*). L'efficacité contraceptive de la médroxyprogestérone injectable n'est pas influencée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi *la rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*.

- La progestérone est un substrat du CYP2C19.
- Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives lors de l'emploi de l'isotrétinoïne a été suggérée.

Précautions particulières

- Prudence en cas d'affections hépatiques et d'hypertension.
- Prudence lors de l'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.
- L'innocuité après un cancer du sein n'est pas démontrée.
- Prudence en cas d'antécédents d'ictère idiopathique ou de prurit sévère pendant la grossesse.
- Médroxyprogestérone: déconseillé en cas de multiples facteurs de risque ou d'antécédents cardiovasculaires.
- En cas d'oubli de pilule, la stratégie à adopter dépend du type de progestatif utilisé et de la présence ou non de rapports sexuels dans les jours précédents (*voir Tableau 6b* ci-dessous). Pour le choix de la contraception d'urgence, *voir 6.2.4.*.

Posologie

- La spécialité à base de désogestrel doit être utilisée sans interruption dès le premier jour du cycle. La spécialité à base de drospirénone doit également être prise sans interruption, mais elle contient quatre pilules placebo à la fin du cycle (24+4). Le progestatif doit être pris chaque jour à peu près à la même heure.

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- *Voir Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020.*

Tableau 6b Recommandations en cas d'oubli de pilule progestative[34 36]

	Désogestrel	Drospirénone
Quand est-ce considéré comme un oubli ?	>12h de retard (>36h après la dernière prise)	>24h de retard (> 48h après la dernière prise)
Que faire ?	Prendre la pilule oubliée le plus vite possible Prendre la pilule suivante au moment prévu (même si cela signifie prendre 2 pilules le même jour) Utiliser une méthode mécanique **jusqu'à 48h** après la reprise correcte de la pilule	Prendre la pilule oubliée le plus vite possible Prendre la pilule suivante au moment prévu (même si cela signifie prendre 2 pilules le même jour) Utiliser une méthode mécanique **jusqu'à 7 jours** après la reprise correcte de la pilule Si la

		pilule oubliée était dans les 7 derniers jours de pilule active, ne pas prendre les pilules placebo et passer à la plaquette suivante
Est-ce qu'une contraception d'urgence est requise ?	A envisager si un rapport sexuel non protégé a eu lieu entre la 1ère pilule oubliée et 48h après la reprise correcte de la pilule	A envisager si • un rapport sexuel non protégé a eu lieu entre la 1ère pilule oubliée et 7 jours après la reprise correcte de la pilule • la pilule oubliée était entre les jours 1 et 7 après la prise des comprimés placebo, et qu'il y a eu un rapport sexuel non protégé pendant la prise de comprimés placebos.

6.2.2.1. Progestatifs oraux à usage contraceptif ("minipilule")

6.2.2.2. Progestatifs sous-cutanés à usage contraceptif ("piqûre contraceptive")

6.2.2.3. Progestatifs intramusculaires à usage contraceptif ("piqûre contraceptive")

6.2.2.4. Implant

6.2.3. Dispositifs intra-utérins (DIU)

Positionnement

- *Voir 6.2.*
- Les DIU empêchent l'implantation de l'ovule fécondé en provoquant une réaction inflammatoire dans l'endomètre. Le cuivre augmente l'efficacité du DIU en renforçant la réaction inflammatoire et en exerçant un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes. La durée d'action d'un DIU au cuivre dépend de la surface de cuivre active. La surface de cuivre est généralement indiquée dans le nom de la spécialité.
- Le DIU au lévonorgestrel empêche l'implantation de l'ovule fécondé et provoque une atrophie de l'endomètre, une inhibition de la migration des spermatozoïdes et un épaississement de la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes.
- Les DIU peuvent aussi être placés chez les adolescentes et les nullipares.[37]
- Les DIU sont considérés comme une option sûre chez les femmes à risque accru de thrombose veineuse.[38]
- Les DIU (usage *off- label* pour le DIU au lévonorgestrel) sont aussi les méthodes de contraception d'urgence les plus efficaces[39] (*voir 6.2.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- DIU au cuivre
  - Contraception.
  - Contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.

- DIU au lévonorgestrel
  - Contraception.
  - Ménorragie idiopathique.
  - Protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexpliqués.
- DIU au lévonorgestrel: aussi cancer du sein ou antécédents; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et affections hépatiques aigues (RCP).

Effets indésirables

- Malaise vagal lors de l'insertion.
- Complications locales dans les semaines suivant la pose telles que expulsion, infection, rarement perforation.
- Augmentation du risque de grossesse ectopique en cas de grossesse sous DIU.
- DIU au cuivre: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).
- DIU au lévonorgestrel
  - Diminution marquée voire disparition des menstruations (aménorrhée chez jusqu'à 30% des utilisatrices), cycles irréguliers, pertes de sang prolongées et *spotting* (surtout pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).
  - Effets hormonaux systémiques (entre autres tendances dépressives, céphalées, acné, prise de poids et mastodynie).

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (p.ex. lévonorgestrel dans un DIU) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi la *rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*.

Précautions particulières

- Un dépistage *Chlamydia* et gonocoque doit être réalisé chez les femmes à risque d'infection sexuellement transmissible (IST), notamment < 25 ans, antécédents d'IST, partenaires multiples.
- Informer les femmes sur les symptômes d'infection ou de grossesse ectopique.
- Les coupes menstruelles et tampons ne semblent pas associés à un risque accru d'expulsion.

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- *Voir Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020.*

6.2.3.1. DIU au cuivre (“stérilet au cuivre”)

6.2.3.2. DIU au lévonorgestrel (“stérilet hormonal”)

6.2.4. Contraception d’urgence

Positionnement

- *Voir Tableau 6a dans 6.2.1.* et *Tableau 6b dans 6.2.2.*
- Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d’urgence, certainement lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l’ovulation. Il peut être placé jusqu’à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.[25] Le DIU au lévonorgestrel peut être utilisé (*off label*), mais on dispose de moins de recul d’utilisation que pour le DIU au cuivre.
- Le lévonorgestrel et l’ulipristal sont utilisés en prise unique comme contraception hormonale orale d’urgence. Le lévonorgestel est un progestatif et l’ulipristal un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone.[25] Ils retardent l’ovulation par la suppression du pic de LH. Leur effet n’est démontré qu’en cas de prise avant l’ovulation.[40 41] Plus la contraception hormonale d’urgence est prise précocement, moins il y a de risque de grossesse. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures et l'ulipristal peut être pris jusqu’à 5 jours après le rapport sexuel non protégé.
- Pour savoir quand une contraception d’urgence est nécessaire en cas d’oubli de pilule oestroprogestative, voir *Tableau 6a dans 6.2.1.* “Conseil en cas d’oubli de la pilule contraceptive monophasique”. Une contraception d’urgence n’est pas nécessaire en cas d’oubli d’une seule pilule (sauf la toute première de la plaquette) ou lorsque 2 à 7 pilules ont été oubliées pendant la semaine 2 ou 3 de la plaquette.
- Pour savoir quand une contraception d’urgence est nécessaire en cas d’oubli de pilule à base de progestatif seul, *voir Tableau 6b dans 6.2.2.*
- Choix de la contraception d’urgence (voir aussi organigramme “choix de la contraception d’urgence”): le DIU au cuivre ou le DIU hormonal (*off-label*) sont les plus efficaces (voir les recommandations *sur la contraception d'urgence en Belgique*).[25] Si la femme ne souhaite pas de stérilet ou si la pose n’est pas possible dans les délais:
  - chez les femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale, si le rapport sexuel non protégé a eu lieu
    - il y a moins de 72 heures: le lévonorgestrel est le premier choix. Alternative: ulipristal.
    - il y a plus de 72 heures (et < 5 jours): ulipristal.
  - chez les femmes qui prennent déjà une contraception hormonale (association estroprogestative ou progestatif seul), il y a une compétition possible entre le progestatif et l’ulipristal.
    - dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé: lévonorgestrel. L’ulipristal est une option de secours.
    - 72 heures jusqu’à 5 jours après un rapport sexuel non protégé, l’ulipristal est une option de secours.
- La reprise ou l’instauration d’une contraception hormonale pour obtenir une fiabilité suffisante peut se faire:
  - directement après la prise de lévonorgestrel, quelle que soit la contraception hormonale.
  - directement après la prise d’ulipristal pour les contraceptifs estroprogestatifs (sauf si l’utilisation a été interrompue plus de 7 jours).
  - 5 jours après la prise d’ulipristal si la femme prenait un progestatif seul ou une association estroprogestative interrompue plus de 7 jours. Si aucune contraception hormonale n’était utilisée, il faut attendre 5 jours après la prise d’ulipristal avant de commencer une contraception hormonale.
- Dans tous les cas où une contraception d’urgence est nécessaire, il est en plus impératif d’utiliser un préservatif jusqu’à la prise de 7 pilules consécutives.

Indications (synthèse du RCP)

- Lévonorgestrel: contraception d'urgence dans un délai de 72h après un rapport sexuel non protégé.
- Ulipristal: contraception d'urgence dans un délai de 120h (5 jours) après un rapport sexuel non protégé.

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement*").

Effets indésirables

- Lévonorgestrel: troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, troubles menstruels: pertes de sang irrégulières (*spotting*).
- Ulipristal: céphalées, vertiges, fatigue, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux, troubles menstruels, mastodynie.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse constitue une contre-indication.**
- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques tels que le lévonorgestrel, peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la *rubrique "Interactions" sous 6.2.*L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses.
- L'ulipristal et le lévonorgestrel sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive de l'ulipristal et du lévonorgestrel: voir aussi la *rubrique "Interactions" sous 6.2. et Folia de novembre 2021*.
- Il y a une compétition possible (antagonisme) au niveau du récepteur entre les progestatifs et l'ulipristal. Les progestatifs pourraient donc diminuer l'efficacité de l'ulipristal. C'est pourquoi l'ulipristal n'est pas le premier choix de contraception d'urgence chez les femmes qui prennent une contraception hormonale contenant un progestatif (voir *rubrique "Positionnement"*, choix de la contraception d'urgence).

Précautions particulières

- L'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère qui sont traités avec des glucocorticoïdes oraux.
- Chez les femmes avec obésité, des données limitées indiquent une efficacité moindre du lévonergestrel et de l'ulipristal par rapport aux femmes sans obésité [*voir Folia de septembre 2019*].[42] Il n'y a pas d'étude prouvant que l'administration d'une double dose augmente l'efficacité contraceptive.[43] Certains guidelines conseillent cependant, chez les femmes en surpoids, de doubler la dose de lévonorgestrel ou de donner de l'ulipristal (si la pose d'un stérilet n'est pas possible).[42 44]
- Selon certaines recommandations, une contraception orale d'urgence pourrait être moins efficace chez les femmes ayant subi une chirurgie bariatrique.[45]

Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit

- pour toute personne de moins de 25 ans
- pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.

- *Voir Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020.*

6.3. (Péri)ménopause et substitution hormonale

Ce chapitre reprend:

- les estrogènes
- les associations estroprogestatives
- la tibolone
- l'association estradiol + cyprotérone
- l'association estrogènes conjugués + bazédoxifène
- la prastérone
- les médicaments à base de plantes.

Positionnement

- Traitement hormonal (estrogènes en monopréparation et associations estroprogestatives) (*voir aussi Folia de janvier 2025*).
  - Symptômes vasomoteurs
    - Les estrogènes (oraux ou transdermiques) sont le traitement le plus efficace pour traiter les symptômes vasomoteurs sévères.[46]
    - Un traitement par des estrogènes initié en périménopause et limité à la période des symptômes liés à la ménopause, semble sûr (*voir Folia de novembre 2020*).
  - Symptômes génito-urinaires
    - Quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, un gel lubrifiant (non-hormonal) constitue un traitement sûr et efficace. En cas de réponse insuffisante, l'efficacité de l'estriol par voie locale, ou d'une faible dose d'estrogène ou d'estriol (estrogène biologiquement moins actif) par voie systémique, sont démontrées.[46] Les effets éventuels à plus long terme des estrogènes par voie vaginale ne sont pas connus.[47]
  - Symptômes psychologiques et cognitifs
    - Les preuves d'efficacité d'un traitement hormonal systémique sur ces symptômes sont limitées.
    - Les estrogènes pourraient avoir un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs associés à la (péri)ménopause, mais ceci ne constitue pas une indication pour l'utilisation d'un traitement hormonal sans symptômes vasomoteurs associés.
    - En cas de dépression sévère ou d'antécédents de dépression et de symptômes dépressifs en périménopause, un traitement hormonal n'est pas indiqué et une prise en charge psychologique et éventuellement un traitement antidépresseur sont nécessaires.
  - Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique
    - Un traitement par estrogènes systémiques diminue le risque de perte osseuse post-ménopausique et le risque fracturaire déjà après moins d'un an de traitement.[48 49]
    - Selon certains guidelines, un traitement par estrogènes peut être instauré avant l'âge de 60 ans chez les femmes à risque d'ostéoporose, en tenant compte des contre-indications éventuelles et des risques associés à l'utilisation d'estrogènes. Ces guidelines précisent que d'autres traitements de l'ostéoporose ont une meilleure balance bénéfice-risque (*voir Folia de janvier 2025* et *Folia de novembre 2020*).[50]
  - Risque thrombo-embolique
    - Les estrogènes par voie orale (seuls ou associés à un progestatif) augmentent le risque thrombo-embolique, surtout la 1ère année de traitement. Les estrogènes par voie transdermique n'augmentent pas ce risque.

- Risque cardiovasculaire
  - AVC: les estrogènes par voie orale (seuls ou associés à un progestatif) augmentent le risque d'AVC, mais pas les estrogènes par voie transdermique.
  - Maladie coronarienne: les estrogènes seuls ou associés à un progestatif ne semblent pas augmenter le risque d'infarctus.
- Cancer du sein
  - Un traitement par estrogènes initié en périménopause et limité dans le temps ne semble pas augmenter le risque (*voir Folia de novembre 2020*).
    - Les données concernant les estrogènes seuls sont contradictoires. L'effet sur le risque de cancer du sein semble nul ou très faible.
    - Les associations estro-progestatives augmentent légèrement le risque de cancer du sein déjà après 5 ans d'utilisation. Ce risque diminue à l'arrêt mais peut persister jusqu'à 10 ans (*voir aussi Folia de février 2021*).
- Cancer de l'endomètre
  - Les estrogènes seuls par voie systémique (orale et transdermique) augmentent le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes avec utérus en place.
  - Chez des femmes avec utérus en place, un progestatif associé à l'estrogène au moins 12 jours par mois limite ce risque.
- Cancer de l'ovaire
  - Un traitement par estrogènes seuls ou associés à un progestatif augmente le risque de cancer de l'ovaire déjà après moins de 5 ans de traitement.
- Cancer colo-rectal
  - Un traitement par estrogènes seuls ou associés à un progestatif semble légèrement diminuer le risque de cancer colorectal.
- Démence
  - Aucune étude randomisée n'a démontré d'effet protecteur d'un traitement hormonal sur le risque de démence.
  - Les données d'études observationnelles sont contradictoires.

- Phytoestrogènes
  - Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui se fixent sur les récepteurs aux estrogènes. Dans le soja (*Glycine max*), il s'agit principalement d'isoflavones. L'innocuité à long terme des phytoestrogènes n'est pas connue, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein.[51] Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse.[52] Il n'y a plus de phytoestrogène enregistré comme médicament sur le marché, mais beaucoup de compléments alimentaires.
- La tibolone (*voir 6.3.3.*) a pour indications le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en estrogène chez les femmes post-ménopausées et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique (RCP). Pour le traitement des symptômes vasomoteurs, elle est moins efficace que les associations estroprogestatives mais expose à moins de saignements irréguliers. Les données sur son innocuité à long terme sont limitées. Sa balance bénéfice-risque pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique est négative en raison d'un risque d'AVC (*voir 6.3.3.*).[53]
- La prastérone (*voir 6.3.4.*) a pour indication le traitement des symptômes génito-urinaires de la ménopause (RCP). Son bénéfice clinique sur la dyspareunie est modeste et il expose à des effets indésirables androgéniques. Les données d'innocuité à long terme sont limitées.[53]
- L'association d'estrogènes + bazédoxifène (*voir 6.3.5.*) a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour lesquelles l'association de progestatifs aux estrogènes n'est pas appropriée (p. ex. chez les femmes avec des seins denses et dès lors un risque accru de cancer mammaire). La place exacte de cette association n'est pas claire en raison du manque de données disponibles et des incertitudes en ce qui concerne son rapport bénéfice/risque.[54]
- Le fézolinétant est plus efficace que le placebo pour réduire légèrement l'intensité et la fréquence des

bouffées de chaleur pendant la ménopause. La pertinence clinique de cet effet n'est pas claire. Il n'a pas été évalué sur les autres symptômes de la ménopause. Il n'existe actuellement aucune étude comparative entre le fézolinetant et la substitution hormonale, de sorte qu'une comparaison directe de leur efficacité n'est pas possible.

6.3.1. Estrogènes dans la ménopause

Positionnement

- *Voir 6.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Voie orale et transdermique
  - Traitement hormonal des symptômes de la ménopause.
  - Estradiol: (certaines spécialités) aussi prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de risque fracturaire élevé.
  - Estriol: aussi utilisation péri-opératoire et diagnostique.
- Voie vaginale
  - Traitement des symptômes liés à l'atrophie vaginale en périménopause.
  - Certaines spécialités: aussi utilisation péri-opératoire et diagnostique.

Contre-indications

- **Grossesse**.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Administration orale
  - Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, mastodynie, syndrome prémenstruel, rétention hydrosodée, chloasma et rash, crampes dans les membres inférieurs.
  - Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
  - *Spotting*, dysménorrhée, candidose vaginale.
  - Intolérance au glucose.
  - Hyperplasie de l'endomètre et risque accru de cancer de l'endomètre, surtout lorsqu'aucun progestatif n'est associé à l'estrogène; données contradictoires concernant le risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul (*voir Folia de novembre 2019*, *Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
  - Thromboembolie veineuse, AVC.
  - Cancer du sein: données contradictoires. L'impact semble faible ou nul.
  - Cancer de l'ovaire.
  - Ictère cholestatique.
- Administration transdermique
  - Effets indésirables similaires à la voie orale, sauf pour le risque thromboembolique ou d'AVC qui ne semble pas augmenté avec la voie transdermique.
  - Aussi irritations locales, réactions allergiques.
- Administration vaginale
  - Le risque d'effets indésirables systémiques est moindre par voie vaginale.
  - Aussi irritations locales, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Patients âgés

- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer la concentration de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveillez par conséquent la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.
- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Carcinome de l'endomètre
  - Lors de l'utilisation *par voie systémique* d'estrogènes à des fins substitutives, un progestatif doit être associé chez les femmes non hystérectomisées, dans le but de diminuer le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre dû aux estrogènes. Le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais il peut aussi être pris en continu à une dose plus faible.
  - Les données disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lors de l'utilisation d'estrogènes *par voie vaginale*[55], mais nous ne disposons pas de données à long terme.[47]
- Vu le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement par des estrogènes doit de préférence être interrompu un mois avant une intervention chirurgicale programmée ou en cas d'immobilisation.
- Attention à l'exposition accidentelle des enfants au spray ou au gel. Des cas de développement mammaire (réversible) et de développement sexuel précoce ont été rapportés chez des enfants ayant été exposés à un spray ou à un gel contenant des estrogènes, par exemple après avoir été en contact avec la peau sur laquelle le spray ou le gel a été appliqué. Si un contact accidentel a eu lieu, le RCP conseille de rincer la zone exposée dès que possible avec de l'eau et du savon.

Posologie

- La dose mentionnée est la dose moyenne d'entretien lors d'un traitement de substitution.

6.3.1.1. Estrogènes par voie orale

6.3.1.2. Estrogènes par voie transdermique

6.3.1.3. Estrogènes par voie vaginale

6.3.2. Associations estroprogestatives dans la ménopause

L'association d'estradiol + lévonorgestrel à usage transdermique n'est plus commercialisée depuis février 2025.

Positionnement

- *Voir 6.3.*
- Les associations estroprogestatives pour le traitement hormonal de substitution sont administrées par voie orale. La composition de ces associations ne permet pas d'inhiber l'ovulation. Ces associations ne peuvent pas être utilisées comme moyen de contraception.
- Certaines préparations nécessitent une pause thérapeutique entre deux cycles tandis que d'autres sont prises en continu.

- Une prise continue est souvent accompagnée de saignements irréguliers (*spotting*)[56], surtout pendant les premiers mois de traitement et chez les femmes qui viennent d'entrer en ménopause.
- Les associations séquentielles (p.ex.estrogène pendant 28 jours et ajout d'un progestatif les 14 derniers jours) entraînent généralement l'apparition d'hémorragies de privation mensuelles.[18]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement hormonal des symptômes de la ménopause chez les femmes avec utérus intact.
- Certaines spécialités: aussi prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de risque fracturaire élevé.

Contre-indications

- Saignements vaginaux inexpliqués.
- (Antécédents de) cancer du sein ou autres tumeurs hormonodépendantes.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p. ex. antécédents familiaux) de maladie thromboembolique artérielle ou de thromboembolie veineuse.
- Insuffisance hépatique, affection hépatique aiguë (RCP).
- (Antécédents de) maladie coronarienne ou maladie vasculaire cérébrale.
- Migraine avec aura.
- Estradiol + drospirénone: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, rétention hydrosodée, éruption cutanée, crampes dans les jambes.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose.
- Augmentation réversible de la pression artérielle.
- Accident vasculaire cérébral: risque légèrement accru et lié à l'âge, lorsque les estrogènes sont administrés par voie orale.
- Thromboembolie veineuse.
- Ictère cholestatique. Tumeurs hépatiques bénignes, rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Cancer du sein et de l'ovaire: légère augmentation du risque.
- Cancer de l'endomètre: légère augmentation possible du risque avec les schémas séquentiels (avec une pause entraînant des hémorragies de privation), mais le risque est moindre qu'avec les estrogènes seuls.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquences cliniques.
- Voie d'administration transdermique: aussi irritation locale, réactions allergiques.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (activité anti-minéralocorticoïde).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.

6.3.2.1. Estroprogestatifs par voie orale

6.3.2.2. Estroprogestatifs par voie transdermique

6.3.3. Tibolone

La tibolone est un 19-nor-stéroïde synthétique qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

Positionnement

- *Voir 6.3.*
- Symptômes vasomoteurs de la ménopause: la tibolone est moins efficace que les associations estroprogestatives, mais elle expose à moins de saignements irréguliers.[57 58]
- Les données actuelles ne montrent pas d'augmentation du risque de thromboembolie veineuse.[58 59]
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la tibolone sont très limitées. Une utilisation prolongée semble augmenter le risque de cancer de l'endomètre et du sein.[60]
- Ostéoporose: la tibolone présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans la prévention des fractures ostéoporotiques en raison d'un risque accru d'AVC, en particulier chez les femmes de plus de 60 ans.[53 58]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement hormonal des symptômes de la ménopause chez les femmes avec utérus intact.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de risque fracturaire élevé (mais voir Positionnement).

Contre-indications

- Tumeurs estrogénodépendantes (carcinome de l'endomètre, carcinome mammaire).
- Accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou antécédents.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aigues (RCP).

Effets indésirables

- *Spotting*, leucorrhée, candidose vaginale.
- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose.
- Accident vasculaire cérébral.
- En cas d'utilisation prolongée: risque accru de cancer du sein (surtout un risque accru de récidive) et de carcinome de l'endomètre.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

6.3.4. Prastérone

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone (DHEA), est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

Positionnement

- La prastérone a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères liés à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées (RCP). Son profil d'innocuité à long terme est peu documenté (notamment en ce qui concerne le risque de cancer du sein).[61]
- Le bénéfice clinique sur l'amélioration de la dyspareunie est modeste et sa place par rapport aux autres traitements (p.ex. gels lubrifiants ou estrogènes par voie vaginale) n'est pas claire (*voir Folia de septembre 2019*).
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la prastérone sont limitées. Des effets estrogéniques et androgéniques systémiques ne sont pas à exclure (*voir Folia de septembre 2019*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale liée à la ménopause.

Contre-indications

- *Voir 6.3.1.*
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aigues (RCP).

Effets indésirables

- Leucorrhée, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, acné, érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension, perte ou gain de poids.
- Des effets androgéniques et estrogéniques systémiques ne sont pas à exclure.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Précautions particulières

- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois.

6.3.5. Estrogènes + bazédoxifène

Le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'endomètre.

Positionnement

- *Voir 6.3.*
- L'ajout de bazédoxifène aux estrogènes conjugués vise à réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes chez qui des progestatifs ne sont pas appropriés (RCP). Mais le bazédoxifène expose à un risque supplémentaire de thromboembolie.[62]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement hormonal des symptômes de la ménopause chez les femmes avec utérus intact.

Contre-indications

- *Voir 6.3.1.* et *9.5.3.*
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aigues (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 6.3.1.* et *9.5.3.*
- Tant le bazédoxifène que les estrogènes augmentent le risque de thromboembolie veineuse. estrogènes

conjugués 0,45 mg + bazédoxifène 20 mg comprimé à libération modifiée (or.).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

6.3.6. Fézolinétant

Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus.

Positionnement

- *Voir 6.3.*
- Le profil d'innocuité (à long terme) du fézolinétant est encore à préciser. Des atteintes hépatiques graves ont été rapportées (*voir Folia de mars 2025*).

Indications (synthèse du RCP)

- Symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause.

Effets indésirables

- Les plus fréquents (1-10%) : diarrhée et insomnie, douleurs abdominales, élévation des enzymes hépatiques.
- Des atteintes hépatiques graves de fréquence inconnue ont été rapportées (*voir Folia de mars 2025*).

Grossesse et allaitement

- Le fézolinétant est contre-indiqué pendant la grossesse selon le RCP.
- Son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (excrétion dans le lait maternel).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Le fézolinétant est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP1A2 est contre-indiquée selon le RCP.

Précautions particulières

- Contrôler les enzymes hépatiques avant et pendant le traitement et informer les femmes des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (*voir Folia de mars 2025*).
- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Le profil d'innocuité en cas de cancer du sein ou de tumeur hormono-dépendantes n'est pas connu.
- L'utilisation concomitante avec un traitement hormonal substitutif n'a pas été étudiée et n'est donc pas conseillée.

6.3.7. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- L'extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappe) a pour indication le traitement des symptômes liés à la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Compte tenu des preuves limitées d'efficacité[63] et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de ce produit est défavorable [*voir Folia de juillet 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hépatotoxicité parfois grave.
- Réactions cutanées.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici:

- les ocytociques
- les tocolytiques.

6.4.1. Ocytociques

La méthylergométrine n'est plus commercialisée depuis avril 2026.

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés pour optimaliser les contractions utérines en péri-partum.
- Misoprostol (un analogue de la prostaglandine E_1): induction du travail. Une autre spécialité orale de misoprostol, à un dosage supérieur, utilisée en prévention des ulcères chez certains patients sous AINS [*voir 3.1.1.3.*], est aussi utilisée *off-label* par voie orale ou vaginale dans l'induction avant 36 semaines de grossesse, en cas d'hémorragie du post-partum ou pour induire un avortement.[64]

Indications (synthèse du RCP)

- Carbétocine (analogue de l'oxytocine à action prolongée) et carboprost (analogue méthylé de la prostaglandine $F_{2\alpha}$): prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine.
- Dinoprostone (prostaglandine E_2) et misoprostol (analogue synthétique de la prostaglandine): stimulation de la motilité utérine et de la maturation cervicale pour la pré-induction et l'induction du travail.
- Méthylergométrine (un alcaloïde de l'ergot de seigle): en post-partum dans la prévention et le traitement de l'hypotonie utérine et des hémorragies.
- Oxytocine: stimulation de la motilité utérine en cas de contractions utérines insuffisantes et pour la prévention et le traitement d'une hémorragie du post-partum.

Contre-indications

- Carbétocine: épilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).
- Carboprost: infection pelvienne non traitée, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance hépatique (RCP).
- Dinoprostone: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, insuffisance rénale (RCP).
- Méthylergométrine: hypertension sévère, affection coronarienne, (pré-)éclampsie.
- Misoprostol: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale.
- Oxytocine: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque.

Effets indésirables

- Risque de contractions utérines exagérées, avec des conséquences néfastes pour le fœtus (souffrance

fœtale) et pour la mère (risque de rupture utérine).

- Carboprost et dinoprostone: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, effets cardio-vasculaires (réactions vasovagales); rarement réactions d'hypersensibilité, convulsions, bronchospasme, œdème pulmonaire, dyspnée.
- Carbétocine et oxytocine: chez la mère: aussi céphalées, tremblements, hypotension, bouffées de chaleur, nausées, douleurs abdominales, prurit.
- Méthylergométrine: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, arythmies, spasmes coronariens, dyspnée, œdème pulmonaire; rarement réactions d'hypersensibilité.
- Misoprostol:
  - chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, frissons et fièvre, hémorragie du post-partum, plus rarement décollement placentaire et rupture utérine;
  - chez l'enfant: souffrance fœtale, plus rarement convulsions et asphyxie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Carboprost, dinoprostone, misoprostol et oxytocine : ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse excepté dans le cadre des indications établies.
  - Carbétocine et méthylergométrine : **la grossesse est une contre-indication**.
  - **Misoprostol: effets abortifs ou tératogènes graves lorsqu'il est administré au cours du 1er trimestre de la grossesse.**
- Allaitement
  - Carbétocine, dinoprostone, mifépristone, misoprostol: l'utilisation de ces préparations durant l'allaitement est probablement sûre.
  - Carboprost: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du carboprost pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
  - Méthylergométrine: la méthylergométrine ne peut pas être utilisée durant l'allaitement, surtout en cas d'usage prolongé.

Interactions

- **Amplification de la stimulation utérine lorsque plusieurs médicaments induisant des contractions sont administrés simultanément.**

Précautions particulières

- L'administration ne peut se faire que sous contrôle strict, généralement en milieu hospitalier.
- Misoprostol: une réduction de dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les prises est conseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

6.4.2. Tocolytiques

Positionnement

- Les tocolytiques inhibent les contractions prématurées (jusqu'à la 34e semaine de grossesse selon le RCP), et sont utilisés lorsque la poursuite de la grossesse est estimée souhaitable pour la mère et l'enfant.
- L'impact de la tocolyse sur le pronostic néonatal n'est pas clair. Une tocolyse peut cependant être utile lorsque le temps ainsi gagné permet la mise en œuvre de mesures préventives (p.ex. transfert de la patiente dans un hôpital disposant d'un service de néonatologie, traitement par des corticostéroïdes).[65]
- Les bêta-mimétiques ont un effet relaxant sur l'utérus. Ils présentent un rapport bénéfice/risque défavorable car ils sont associés à de nombreux effets indésirables maternels.[65]
- L'atosiban est un antagoniste de l'oxytocine utilisé par voie intraveineuse.[65] Selon le RCP, le traitement ne doit pas dépasser 48 heures[66], à répéter éventuellement.
- Les antagonistes du calcium (*voir 1.6.*), surtout la nifédipine, sont aussi utilisés comme tocolytiques; les

résultats sont au moins aussi bons qu'avec les β_2-mimétiques[65] , avec peut-être moins d'effets indésirables[67 68] ; cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Menace d'accouchement prématuré (entre 24 et 34 semaines).

Contre-indications

- Éclampsie et pré-éclampsie sévère, infection intra-utérine, mort fœtale *in utero*, hémorragies ante-partum, *placenta praevia*, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes après 30 semaines de grossesse.
- β_2-mimétiques: également antécédents de cardiopathie, facteurs de risque d'ischémie myocardique; ne pas administrer oralement en tant que tocolytiques [*voir Folia de janvier 2014*].

Effets indésirables

- β_2-mimétiques
  - Chez la mère: tachycardie, agitation, tremblements, nausées, vomissements, sudation, congestion faciale, hyperglycémie, hypokaliémie, œdème pulmonaire.
  - Chez le nouveau-né: tremblements, hyperglycémie, acidocétose.
- Atosiban: chez la mère: irritations au site d'injection, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, hyperglycémie, acidocétose.
- Antagonistes du calcium: chez la mère: hypotension (*voir 1.6.*).

Précautions particulières

- β_2-mimétiques: prudence en cas d'hyperthyroïdie ou de diabète.

6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée

Ce chapitre reprend:
- le citrate de clomifène
- les gonadotrophines.

La progestérone naturelle (par voie orale, vaginale ou injectable, *voir 6.6.1.*, *6.6.3. et 6.6.4.*) ou un de ses dérivés (dydrogestérone, *voir 6.6.1.*) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, notamment chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines.
Cetrorelix et ganirelix ont pour indication dans le RCP la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée (*voir 5.4.7.*).

6.5.1. Clomifène

Le clomifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, augmente, en raison de son effet antiestrogène au niveau de l'hypothalamus, la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH (gonadoréline), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH.

Positionnement

- L'administration de clomifène dans le seul but d'augmenter la fertilité ne se justifie pas.[69]

Indications (synthèse du RCP)

- Stimulation de la maturation des follicules et induction de l'ovulation en cas d'anovulation ou d'oligo-ovulation consécutives à un dysfonctionnement hypothalamique.

Contre-indications

- **Grossesse**.
- Kystes ovariens.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Tumeurs hormono-dépendantes.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, mastodynie, troubles gastro-intestinaux.
- Incidence accrue de grossesses multiples et de grossesse ectopique.
- Kystes ovariens fonctionnels, imposant l'arrêt momentané du traitement.
- Rare: hyperstimulation ovarienne, troubles de la vision, céphalées.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication**.

6.5.2. Gonadotrophines

L'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont des gonadotrophines ou hormones gonadotropes qui sont sécrétées chez l'homme et la femme par l'hypophyse antérieure. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est sécrétée par le placenta et les tumeurs trophoblastiques. L'HCG et la LH ont une structure et des propriétés globalement semblables, mais leurs effets physiologiques diffèrent. La ménotropine (gonadotrophine ménopausique humaine, HMG) contient des quantités bio-équivalentes de LH et de FSH.
L'urofollitropine (FSH purifiée) est extraite d'urine humaine. D'autres gonadotrophines sont extraites d'urines de femmes ménopausées (pour l'HMG); on dispose aussi de FSH biosynthétique (corifollitropine et follitropine), de LH biosynthétique (lutropine) et de HCG biosynthétique (choriogonadotropine).

Indications (synthèse du RCP)

- Femme
  - Ménotropine, follitropine et urofollitropine:
    - diminution de la fertilité consécutive à une anovulation.
  - Ménotropine, follitropine, corifollitropine et urofollitropine:
    - Stimulation de la croissance folliculaire et hyperstimulation contrôlée des ovaires dans le cadre d'une procréation médicalement assistée.
  - Gonadotrophine chorionique humaine et synthétique:
    - déclenchement de l'ovulation après maturation des follicules par l'HMG ou la follitropine;
    - timing de l'ovulation dans le cadre de l'insémination intra-utérine ou timing de la ponction d'ovocytes en cas de fécondation in vitro;
    - soutien de la phase lutéale, notamment en cas de cycles induits artificiellement.
- Homme
  - Follitropine-alfa, follitropine beta: induction de la spermatogenèse en cas de stérilité due à une oligozoospermie ou azoospermie en raison d'un hypogonadisme hypogonadotrope.
  - Corifollitropine: retard pubertaire chez des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- **Ménotropine (Menopur®): grossesse et allaitement.**
- Kystes ovariens ou insuffisance ovarienne, certaines malformations des organes génitaux, tumeur

hypothalamique ou hypophysaire, tumeurs ou carcinomes hormono-dépendants, saignements vaginaux inexpliqués.
- Corifollitropine alpha: aussi risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Choriogonadotrophine: aussi antécédent récent de grossesse extra-utérine (au cours des 3 derniers mois).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Céphalées, troubles de l'humeur.
- Ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple.
- Hyperstimulation ovarienne avec risque d'apparition de kystes ovariens avec gêne abdominale, ascite, rarement torsion ovarienne et rupture.
- Réactions allergiques.
- Urofollitropine: aussi constipation.
- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer ovarien par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées.

Précautions particulières

- Gonadotrophine chorionique: utiliser avec prudence chez les patients masculins en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les gonadotrophines sont à utiliser avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose (antécédents personnels ou familiaux, thrombophilie, obésité sévère).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent pas d'augmentation du risque de toxicité fœtale ou néonatale. Il est peu probable que l'administration d'hormones pour l'induction de l'ovulation augmente le risque de malformations congénitales.
- Allaitement: par manque de données, il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement.

6.6. Progestatifs utilisés hors contraception

- Progestérone: seule la forme micronisée est active par voie orale; la forme micronisée peut aussi être administrée par voie vaginale en vue d'obtenir un effet systémique.
- On utilise surtout des progestatifs synthétiques dérivés de la progestérone, de la 17-α-hydroxyprogestérone, de la testostérone, de la nortestostérone ou de la norprogestérone.
- Le lynestrénol, la noréthistérone et le lévonorgestrel ont des propriétés androgéniques; le désogestrel, le diénogest et le gestodène ont peu de propriétés androgéniques. Ceci peut être important pour préciser les indications et les contre-indications.
- Les progestatifs et les associations estroprogestatives pour la contraception et pour les plaintes liées à la ménopause ou pour la substitution hormonale sont discutés aux points *6.2. et 6.3.*

Positionnement

- Les progestatifs peuvent être administrés de façon cyclique ou en continu; un traitement cyclique (de 10 à 14 jours) n'a de sens qu'en présence d'une imprégnation estrogénique suffisante pendant les semaines précédentes.
- La progestérone naturelle (par voie orale ou vaginale) ou un de ses dérivés (la dydrogestérone) ont pour indication le traitement de carences en progestérone (RCP), surtout dans le cadre d'une insuffisance du corps jaune ou d'une induction de l'ovulation.
- Des pertes sanguines pendant le premier trimestre de la grossesse (menace d'avortement) sont rarement le signe d'une carence en progestérone et ne constituent pas en soi une indication pour un traitement par

la progestérone. Pour les femmes ayant des antécédents répétés de fausses couches, la progestérone pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de récidive.[70]

- Dans l'endométriose, le diénogest ne présente pas de plus-value par rapport aux autres progestatifs (*voir Folia de janvier 2019*).
- La progestérone par voie locale a une indication dans les mastopathies et mastodynies bénignes selon le RCP. Les preuves à l'appui sont très faibles.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (voie orale, piqûre contraceptive, implant, DIU), ou en association à des estrogènes (*voir 6.2.1. et 6.2.2.*).
- Contraception d'urgence (*morning after pill*, *voir 6.2.4.*).
- Substitution après la ménopause (voie orale, transdermique): en association à des estrogènes (*voir 6.3.2.*).
- Induction d'une hémorragie de privation en cas d'aménorrhée ou de saignements anovulatoires.
- Infertilité, fausse couche ou menace d'avortement: uniquement dans les cas consécutifs à une déficience du corps jaune.
- Menace d'accouchement prématuré dans certains groupes à risque.
- Pour retarder les menstruations.
- Endométriose.
- Ménorragies idiopathiques (DIU au lévonorgestrel, *voir 6.2.3.2.*).
- Cancers hormonodépendants, p.ex. de l'endomètre ou de la prostate; indication spécifiée au niveau des spécialités concernées.
- Mastodynies essentielles ou associées à une mastopathie bénigne (voie transdermique).
- Certaines spécialités: soutien de la phase lutéale en cas d'hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre d'un traitement).
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Dydrogestérone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.
- Antécédents d'ictère idiopathique ou prurit sévère pendant la grossesse.
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance hépatique sévère et les tumeurs hépatiques sont mentionnées en tant que contre-indications dans le RCP.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, rétention hydrosodée, prise de poids.
- Diminution de la libido, céphalées, fatigue, tendances dépressives.
- Troubles menstruels (*spotting*) pendant le traitement, aménorrhées plus ou moins prolongées à l'arrêt d'un traitement de longue durée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: la signification clinique n'est pas claire.
- Rare: ictère cholestatique et urticaire.
- Dérivés à action androgénique: acné, séborrhée, alopécie et hirsutisme.
- Dydrogestérone et nomégestrol : méningiome (rare). Le risque n'est pas clair pour les autres progestatifs [*voir Folia de novembre 2022*].

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel par voie orale ou en DIU, lynestrénol, noréthistérone) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- *Voir 6.2.2.*

Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents ou des facteurs de risque de thromboembolie, en cas d'hypertension, et en cas d'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.

Posologie

- Les posologies ci-dessous ne sont mentionnées que pour les indications non oncologiques; étant donné la nécessité d'une adaptation individuelle de la posologie dans les tumeurs hormono-dépendantes, celle-ci n'est pas mentionnée.

6.6.1. Voie orale

6.6.2. Voie transdermique

6.6.3. Voie vaginale

6.6.4. Voie parentérale

6.7. Antiprogestatifs

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative.

Positionnement

- La mifépristone est utilisée pour l'interruption volontaire de grossesse[71] et pour l'induction du travail lors de mort *in utero*.[72]
- La mifépristone ne peut être délivrée que dans une pharmacie hospitalière sur présentation d'une prescription et d'une attestation d'un médecin, en double exemplaire. Une information détaillée peut être obtenue auprès du pharmacien hospitalier.

Indications (synthèse du RCP)

- Interruption volontaire de grossesse.
- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*.

Contre-indications

- **Allaitement.**
- Insuffisance surrénalienne.
- Asthme grave.
- Grossesse ectopique.

Effets indésirables

- Saignements vaginaux et contractions utérines.
- Troubles gastro-intestinaux, rash.

Grossesse et allaitement

- **L'allaitement est une contre-indication**.

Interactions

- La miférpristone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

6.8. Lactation et hyperprolactinémie

Positionnement

- *Stimulation de la lactation*
  - La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). L'utilisation de dompéridone pour favoriser la lactation n'a pas d'effet prouvé chez les mères d'enfants nés à terme. Chez les mères d'enfants prématurés, des données suggèrent un effet limité dans certains cas spécifiques et à court terme. De nombreuses incertitudes subsistent et il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Folia de novembre 2017*). Pour le métoclopramide, le rapport bénéfice/risque est défavorable dans cette indication: son efficacité est incertaine et il y a des risques pour la mère et l'enfant (*voir Folia de novembre 2017*).
- *Suppression de la lactation*
  - La bromocriptine et la cabergoline, des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, ont pour indication la suppression de la lactation dans le RCP. La bromocriptine est surtout utilisée dans la maladie de Parkinson et est discutée au point *10.6.3.*
  - Etant donné les effets indésirables des médicaments proposés, des mesures non médicamenteuses (p.ex. soutien adéquat des seins, application de compresses froides) sont à préférer pour la prévention et la suppression de la lactation. Si nécessaire on aura recours à un analgésique tel que le paracétamol ou un AINS.
- *Hyperprolactinémie*
  - Dans l'hyperprolactinémie, on utilise la cabergoline et le quinagolide (qui n'est pas un dérivé de l'ergot). Le quinagolide n'est plus commercialisé en Belgique depuis juin 2024. Il peut être importé de l'étranger.

Indications (synthèse du RCP)

- Cabergoline: suppression de la lactation et hyperprolactinémie.
- Quinagolide: hyperprolactinémie.

Contre-indications

- Cabergoline: psychose, affections cardio-vasculaires sévères; fibrose pulmonaire ou valvulopathie, ou antécédents; hypertension non contrôlée; hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie.
- Quinagolide: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension orthostatique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Comportement compulsif, p.ex. jeux pathologiques [*voir Folia de mars 2019*] et hypersexualité en cas d'utilisation chronique des agonistes dopaminergiques.
- Cabergoline: rarement aussi, comme avec les autres dérivés de l'ergot (*voir 10.6.3.*), réactions inflammatoires telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée, spasmes vasculaires, hallucinations, réactions psychotiques.

Grossesse et allaitement

- Bromocriptine en cabergoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Cependant, il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'emploi à long

terme de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Quinagolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- La cabergoline est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Diminution de l'effet de la cabergoline en cas d'association avec des antagonistes dopaminergiques.

6.9. Médicaments utilisés dans les fibromes

Les analogues de la gonadoréline, goséréline et triptroline (*voir 5.4.6.*) peuvent être utilisés en préopératoire dans le traitement des fibromes utérins.
L'ulipristal (*voir 6.9.1.*) est utilisé comme traitement séquentiel dans le traitement des fibromes en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie (plus commercialisé depuis novembre 2024).
Le rélugolix en association (*voir 6.9.3.*) est utilisé dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et de l'endométriose.

6.9.1. Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. La spécialité ayant cette indication (Esmya®) n'est plus commercialisée depuis novembre 2024.
Pour la spécialité utilisée dans la contraception d'urgence, *voir 6.2.4.*.

Positionnement

- Dans la prise en charge des fibromes chez les femmes non éligibles à la chirurgie, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation prolongée d'ulipristal est défavorable [*voir Folia de juin 2021*]. Les indications dans le RCP ont été restreintes en raison du risque d'atteintes hépatiques graves, ayant parfois nécessité une transplantation (*voir Folia de juin 2021*). Il n'a pas été possible de déterminer quels étaient les facteurs de risque de ces atteintes. Des alternatives médicamenteuses plus sûres sont disponibles.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Saignements vaginaux inexpliqués; cancer de l'utérus, de l'ovaire, du col utérin et du sein.
- Insuffisances hépatiques (RCP).

Effets indésirables

- Aménorrhée, épaississement de l'endomètre, gonflement douloureux des seins, kystes ovariens, douleurs pelviennes, fatigue, prise de poids.
- Des cas d'insuffisance hépatique et d'atteinte hépatique grave pouvant mener à une transplantation ont été rapportés [*voir Folia de janvier 2019*].

Grossesse et allaitement

- L'ulipristal est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- L'ulipristal est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La durée du traitement ne peut pas dépasser 4 séquences de trois mois avec une interruption de minimum 2 cycles menstruels entre les séquences de traitement.
- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant, pendant et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- En cas de traitements séquentiels répétés, une échographie annuelle de l'endomètre est recommandée. Celle-ci doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles.

6.9.2. Antagonistes de la gonadoréline

Le linzagolix est un antagoniste de la gonadoréline qui inhibe la sécrétion de LH et de FSH et abaisse ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone.
D'autres antagonistes de la gonadoréline existent en monothérapie pour le cancer de la prostate (*voir 5.4.7.*, et en association avec de l'estradiol et de la norethistérone (rélugolix) pour le traitement des fibromes et de l'endométriose (*voir 6.9.3.*).

Positionnement

- Fibromes utérins: le linzagolix est efficace versus placebo pour diminuer les saignements menstruels chez des femmes avec symptômes modérés à sévères. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements médicamenteux des fibromes utérins.[73]

Indications (synthèse du RCP)

- Symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Ostéoporose.
- Hémorragie génitale d'origine inconnue.

Effets indésirables

- Fréquents à très fréquents (1 à ⩾10%): bouffées de chaleurs, transpiration, maux de tête, troubles de l'humeur et diminution de libido, arthralgie, diminution de la densité minérale osseuse (DMO), hémorragie vaginale et douleurs pelviennes, sécheresse vaginale, asthénie.
- En cas d'usage prolongé (> 12 mois), risque de baisse de la densité minérale osseuse.

Grossesse et allaitement

- Le linzagolix est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- Le linzagolix est un inhibiteur du CYP2C8: (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le linzagolix doit être évité en cas
  - d'insuffisance hépatique sévère
  - d'insuffisance rénale modérée et sévère. L'apparition d'effets indésirables doit être surveillée en cas d'insuffisance rénale légère.
- Avant l'instauration du traitement
  - exclure une grossesse et arrêter une éventuelle contraception hormonale
  - une contraception non-hormonale doit être utilisée
  - une ostéodensitométrie doit être réalisé chez les femmes avec facteurs de risque de perte osseuse

- informer les patientes sur:
  - la possibilité de réduction ou de suppression des menstruations
  - les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.
- Pendant le traitement
  - chez toutes les femmes, une ostéodensitométrie est conseillée après un an, et une surveillance continu de la densité minérale osseuse ensuite
  - surveillance des lipides en cas d'hyperlipidémie
  - prudence en cas d'antécédents de dépression ou de risque suicidaire.

6.9.3. Associations à base d'antagoniste de la gonadoréline

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. Il est proposé ici en association avec l'estradiol et la noréthistérone qui permettent de "contrer" les effets indésirables liés à la baisse excessive d'estrogènes.
Il existe aussi en monopréparation pour le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé (*voir 5.4.7.*).

Positionnement

- Dans le traitement des fibromes, la place du rélugolix + estradiol + noréthistérone par rapport aux autres options thérapeutiques (médicamenteuses ou chirurgicales) n'est pas encore claire, surtout à long terme. Après 2 ans de traitement, des données limitées montrent un maintien de l'efficacité sans problèmes de sécurité supplémentaires (*voir Informations récentes août 2022*).[74]
- Endométriose: l'association n'a pas été comparée à d'autres traitements. Elle est efficace par rapport au placebo pour diminuer la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non-menstruelles. On ignore si l'effet se maintient au-delà de 6 mois (*voir Nouveautés médicaments janvier 2024*). Une étude d'extension non contrôlée versus placebo montre un maintien de l'efficacité à 2 ans.[75] [76]
- Après au moins un mois d'utilisation, l'efficacité contraceptive de l'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est assurée, et aucune méthode contraceptive supplémentaire ne doit être utilisée.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
- Traitement des symptômes de l'endométriose chez les femmes ayant reçu un traitement médical ou chirurgical.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Ostéoporose.
- Tumeurs hépatiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur, saignements utérins, irritabilité, alopécie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, kystes mammaires, diminution de la libido et dyspepsie, baisse de la densité minérale osseuse.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.
- **L'exposition pendant la grossesse à un progestatif possédant des propriétés androgéniques tel la noréthistérone peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- Interactions des estrogènes (dues à la présence d'estradiol) et des progestatifs (dues à la présence de noréthistérone): *voir 6.2.1.*).
- L'utilisation concomitante avec une contraception hormonale est contre-indiquée.
- Le rélugolix est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, avec un potentiel d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp (*voir Tableau Ic.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Selon le RCP, la co-administration 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.*) n'est pas recommandée.

Précautions particulières

- La contraception hormonale doit être interrompue avant le début du traitement, l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale étant contre-indiquée. Une contraception non hormonale doit être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement pour assurer une contraception adéquate.
- La densité minérale osseuse doit être mesurée avant le début du traitement chez les femmes avec facteurs de risque de perte osseuse, et après un an de traitement chez toutes les femmes (RCP).

Liste des références

1. **NHG-werkgroep Standaard Fluor Vaginalis**, *NHG-Standaard Fluor Vaginalis*, Huisarts en Wetenschap, 2016
2. **NHG**, *NHG Standaard Fluor Vaginalis*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/fluor-vaginalis (consulté le 2025-06-30)
3. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/pdf/75/Vaginitis.pdf (consulté le 2025-03-21)
4. **Xie H. Y. ; Feng D. ; Wei D. M. ; Mei L. ; Chen H. ; Wang X. ; Fang F.**, *Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168557
5. **Pirotta M. ; Gunn J. ; Chondros P. ; et al**, *Effect of lactobacillus in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial*, BMJ, 2004
6. **BAPCOC**, *Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire_mai 2026*, BAPCOC, 2026
7. **Vodstrcil Lenka A ; Plummer Erica L ; Fairley Christopher K ; Hocking Jane S ; Law Matthew G ; Petoumenos Kathy ; Bateson Deborah ; Murray Gerald L ; Donovan Basil ; Chow Eric P F ; Chen Marcus Y ; Kaldor John ; Bradshaw Catriona S**, *Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis.*, N Engl J Med, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40043236
8. **Worel**, *Vaginite et vaginose*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"BCF84BF7-DA3D-4B9F-BF19-A72B01030AC2"%7D (consulté le 2023-12-16)
9. **Drug and Therapeutics Bulletin**, *Dequalinium for bacterial vaginosis*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833
10. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/management-approach (consulté le 2023-12-16)
11. **Ya W. ; Reifer C. ; Miller L. E.**, *Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*, Am J Obstet Gynecol, 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659602|http://ac.els-cdn.com/S0002937810006101/1-s2.0-S0002937810006101-main.pdf?_tid=ff890d5a-0d4c-11e6-bf71-00000aacb360&acdnat=1461853683_260246685b1ff776b0cf66c009f1abba

12. **Bradshaw C. S. ; Pirotta M. ; De Guingand D. ; Hocking J. S. ; Morton A. N. ; Garland S. M. ; Fehler G. ; Morrow A. ; Walker S. ; Vodstrcil L. A. ; Fairley C. K.**, *Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial*, PLoS One, 2012, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509319|http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317998/pdf/pone.0034540.pdf
13. **McDonald H. M. ; Brocklehurst P. ; Gordon A.**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253447
14. **Brocklehurst P. ; Gordon A. ; Heatley E. ; et al**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis inpregnancy (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2013
15. **Dynamed**, *Contraception Overview>Comparative Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/contraception-overview#GUID-CF518B46-89ED-44AE-AD21-F13D80331018 (consulté le 2023-12-18)
16. **BMJ Best Practice**, *Endometriosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/355/treatment-algorithm (consulté le 2023-12-18)
17. **BMJ Best Practice**, *Acne vulgaris>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/101/treatment-algorithm (consulté le 2023-12-18)
18. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-12-18)
19. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Adherence>General Information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A (consulté le 2023-12-18)
20. **FSRH**, *FSRH CEU new product review: Drovelis® estetrol/drospirenone combined oral contraceptive*, FSRH, 2022
21. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Dosing Regimens*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#TYPES_OF_COMBINED_ORAL_CONTRACEPTIVES (consulté le 2023-12-18)
22. **Kaplan Sigal ; Bertoia Monica L ; Wang Florence T ; Zhou Li ; Lass Amir ; Evans Alison ; Dhanda Sandeep ; Roy Debabrata ; Seeger John D**, *Long-term safety of extended levonorgestrel-containing oral contraceptives in the United States.*, Contraception, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34599911
23. **Li J. ; Panucci G. ; Moeny D. ; et al.**, *Association of risk for venous thromboembolism with use of low-dose extended- and continuous-cycle combined oral contraceptives: A safety study using the sentinel distributed database*, JAMA Internal Medicine, 2018, http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4251|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2705081/jamainternal_Li_2018_oi_180068.pdf
24. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Non-contraceptive Benefits>Acne*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A (consulté le 2023-12-19)
25. **BMJ Best Practice**, *Contraception>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/418/details (consulté le 2023-12-19)
26. **Trussell James**, *Contraceptive failure in the United States.*, Contraception, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477680
27. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>General Information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-CACA78BD-91F2-4E19-8A72-A4D5A19E0DC5 (consulté le 2023-12-19)
28. **Dynamed**, *Medroxyprogesterone>Medication Safety>Contraindications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/medroxyprogesterone#GUID-F8256290-C191-41F9-AA3A-ABFC2A65C6B5 (consulté le 2023-12-19)
29. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#EFFICACY_POP (consulté le 2023-12-19)
30. **Glisic Marija ; Shahzad Sara ; Tsoli Stergiani ; Chadni Mahmuda ; Asllanaj Eralda ; Rojas Lyda Z ; Brown**

Elizabeth ; Chowdhury Rajiv ; Muka Taulant ; Franco Oscar H, *Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis.*, Eur J Prev Cardiol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745237
31. **Xu Zhenlin ; Li Ying ; Tang Shaowen ; Huang Xiaoping ; Chen Tong**, *Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies.*, Thromb Res, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936231
32. **Fitzpatrick Danielle ; Pirie Kirstin ; Reeves Gillian ; Green Jane ; Beral Valerie**, *Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis.*, PLoS Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36943819
33. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *FSRH response to new study on use of combined and progestogen-only hormonal contraception and breast cancer risk*, https://www.cosrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-response-to-new-study-on-use-of-chc-and-poc-and-breast-cancer-risk-mar23.pdf (consulté le 2023-03-22)
34. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Progestogen-only Pills (FSRH guideline)*, 2022, https://www.fsrh.org/documents/cec-guideline-pop/
35. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *FSRH CEU Guidance: Recommended Actions after incorrect Use of Combined Hormonal Contraception (e.g. late or missed pills, ring and patch) (March 2020, amended July 2021)*, https://www.fsrh.org/Public/Documents/fsrh-ceu-guidance-recommended-actions-after-incorrect-use.aspx (consulté le 2020-03-01)
36. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-Only Pills (POPs)>Dosing Regimens and Missed Pills*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#DOSING_REGIMENS_AND_MISSED_PILLS (consulté le 2025-02-24)
37. **Dynamed**, *Contraception overview> Intrauterine Devices (Hormonal or Nonhormonal)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/contraception-overview#GUID-116ED72F-34C0-417F-B374-C41B55748170 (consulté le 2023-12-19)
38. **Dynamed**, *Deep Vein Thrombosis (DVT)>Etiology and Pathogenesis>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/deep-vein-thrombosis-dvt#GUID-126F41BD-C5D7-49F5-81DD-AD65A2DD3919 (consulté le 2023-12-19)
39. **Dynamed**, *Emergency Contraception>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/emergency-contraception#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2023-12-19)
40. **Shen J. ; Che Y. ; Showell E. ; Chen K. ; Cheng L.**, *Interventions for emergency contraception*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30661244
41. **error : authors is missing**, *FSRH Guideline Emergency Contraception*, FSRH, 2023, https://www.cosrh.org/Public/Documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017.aspx
42. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Guideline emergency contraception*, https://www.cosrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-guideline-emergency-contraception03dec2020-amendedjuly2023-11jul.pdf (consulté le 2023-07-11)
43. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Overweight, Obesity and Contraception (FSRH guideline)*, 2019, https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/
44. **Ceulemans Michael**, *Recommandations contraception d'urgence en Belgique-2021*, 2021
45. **Nguyen Antoinette T ; Curtis Kathryn M ; Tepper Naomi K ; Kortsmit Katherine ; Brittain Anna W ; Snyder Emily M ; Cohen Megan A ; Zapata Lauren B ; Whiteman Maura K**, *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024.*, MMWR Recomm Rep, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39106314
46. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-12-20)
47. **INAMI**, *La prise en charge de la ménopause - Rapport du jury - Texte complet*, Réunion de consensus (2024), 2024

48. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (consulté le 2023-12-20)
49. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Efficacy of HRT*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_J4J_RMM_HNB (consulté le 2023-12-20)
50. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Prescribing Considerations,*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_KPP_PMM_HNB (consulté le 2023-12-20)
51. **Dynamed**, *Menopause>Management>Medications>Herbal Therapy>General Efficacy of Herbal Therapies*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/menopause#GENERAL_EFFICACY_OF_HERBAL_THERAPIES (consulté le 2023-12-20)
52. **SIGN**, *Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures*, SIGN, 2020
53. **BMJ Best Practice**, *Menopause> Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs (consulté le 2023-12-21)
54. **BCFI**, *Recente informatie juni 2016*, Folia Pharmacotherapeutica, 2016
55. **BMJ Best Practice**, *Menopause*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/194 (consulté le 2024-12-04)
56. **Dynamed**, *Hormonal Replacement Therapy (HRT) for Menopause and Perimenopause>Hormonal Therapies for Vasomotor Symptoms*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hormonal-replacement-therapy-hrt-for-menopause-and-perimenopause#ESTROGENS_FOR_VASOMOTOR_SYMPTOMS (consulté le 2023-12-21)
57. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs (consulté le 2023-12-21)
58. **Formoso G. ; Perrone E. ; Maltoni S. ; Balduzzi S. ; Wilkinson J. ; Basevi V. ; Marata A. M. ; Magrini N. ; D'Amico R. ; Bassi C. ; Maestri E.**, *Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733017
59. **Johansson T. ; Karlsson T. ; Bliuc D. ; Schmitz D. ; Ek W. E. ; Skalkidou A. ; Center J. R. ; Johansson A.**, *Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial*, BMJ, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39603704
60. **Blom J. W. ; De Vries C. J. ; Eekhof H. ; Et al.**, *NHG-Standaard: De Overgang*, NHG, 2022
61. **Dynamed**, *Prasterone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/prasterone#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (consulté le 2024-01-15)
62. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/management-approach (consulté le 2023-12-20)
63. **DynaMed**, *Menopause>Management>Medications>Nonhormonal Therapy>Phytoestrogens and Herbal Supplements>Additional Herbal Therapies for Symptoms of Meno-pause>Black Cohosh*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/menopause#TOPIC_I1N_QVV_4ZB (consulté le 2025-07-14)
64. **Dynamed**, *Misoprostol>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/misoprostol (consulté le 2023-12-21)
65. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-15)
66. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor (consulté le 2024-01-15)
67. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Calcium Channel Blockers>Side effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor#NIFEDSE (consulté le 2024-01-15)
68. **Prescrire Rédaction**, *Nifédipine (Mapakna LP°) et menace d'accouchement prématuré*, La Revue Prescrire, 2024
69. **BMJ Best Practice**, *Infertility in women>Treatment algorithm (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/498/treatment-algorithm
70. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-15)

71. **Dynamed**, *Mifepristone>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mifepristone (consulté le 2024-01-15)
72. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Evidence*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/evidence (consulté le 2024-01-15)
73. **Donnez Jacques ; Taylor Hugh S. ; Stewart Elizabeth A. ; Bradley Linda ; Marsh Erica ; Archer David ; Al-Hendy Ayman ; Petraglia Felice ; Watts Nelson ; Gotteland Jean-Pierre ; Bestel Elke ; Terrill Paul ; Loumaye Ernest ; Humberstone Andrew ; Garner Elizabeth**, *Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01475-1|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622014751?via%3Dihub
74. **Drug and Therapeutics Bulletin**, ▼*Ryeqo for treatment of uterine fibroids*, Drug Ther Bull, 2025, https://dtb.bmj.com/content/dtb/63/1/6.full.pdf
75. **Dynamed**, *Endometriosis-Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/endometriosis#TOPIC_YGJ_P4N_PHB (consulté le 2025-05-02)
76. **Becker Christian M.**, *Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study*, Hum Reprod, 2024

7. Système urogénital

7.1. Troubles de la fonction vésicale
7.2. Hypertrophie bénigne de la prostate
7.3. Troubles de l'érection
7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

Les médicaments utilisés dans les infections urogénitales sont repris en *11.1.*; les médicaments utilisés dans les affections néoplasiques sont repris en *5. Système hormonal* et *13. Médicaments antitumoraux*. Dans l'énurésie nocturne et la nycturie, en plus de l'approche non médicamenteuse, on utilise parfois aussi des médicaments (surtout la desmopressine, *voir 5.6.2.*).

7.1. Troubles de la fonction vésicale

Positionnement

- Dans la littérature récente, on utilise souvent la classification suivante pour les troubles de la fonction vésicale:
  - Symptômes dus à des troubles de remplissage de la vessie: incontinence d'effort, instabilité vésicale, nycturie, énurésie.
  - Symptômes dus à des problèmes de vidange vésicale: obstruction (*voir 7.2.*), dysfonctionnement du sphincter, atonie vésicale.
- Les troubles du fonctionnement vésical sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, une fréquence qui augmente avec l'âge (20 à 40 % des femmes de plus de 50 ans sont concernées).[1]
- Des mesures hygiéniques (restriction hydrique le soir, perte de poids en cas d'obésité[2] [3]) sont classiquement recommandées, sans beaucoup de preuves.
- *Instabilité vésicale avec incontinence (syn. incontinence d'urgence ou impériosité urinaire) ou sans incontinence*
  - L'entraînement vésical s'est révélé efficace dans le cadre d'études contrôlées et ses effets indésirables sont minimes.[4] [5] [6] Son rapport bénéfice/risque est donc positif.
  - Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste[7] [8] ; l'efficacité des différents anticholinergiques est comparable[9] , et l'effet placebo est important. Ils ne semblent pas plus efficaces que l'entraînement vésical[10] et présentent un risque significatif d'effets indésirables.[11] [8] [12]
  - Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β3-adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques, mais il provoque moins de sécheresse buccale.[13] [14] [15] [16] De rares effets indésirables cardiovasculaires (hypertension, AVC) ont été décrits [*voir Folia de janvier 2019*].
  - Le vibégron, également agoniste des récepteurs β3-adrénergiques, semble légèrement plus efficace que le placebo et aussi efficace que la toltérodine (anticholinergique). Le vibégron n'a pas montré plus d'effets indésirables cardiovasculaires que le placebo ou la toltérodine. Cependant, l'étude ayant évalué son efficacité et sa sécurité a été réalisée sur un court terme et sur un nombre limité de patients. Des études à plus long terme et à plus large échelle sont nécessaires.
  - La toxine botulique (*voir 10.8.*) a une efficacité similaire à celle des anticholinergiques pour réduire le nombre moyen d'épisodes d'incontinence par impériosité, mais elle est associée à une incidence plus élevée de troubles de la fonction vésicale et d'infections des voies urinaires.[17] Compte tenu de ce rapport bénéfice/risque, l'utilisation de la toxine botulique est limitée aux cas de dysfonction vésicale résistants au traitement.
- *Incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)*
  - Les exercices de renforcement du plancher pelvien se sont révélés efficaces, dans le cadre d'études cliniques, pour traiter l'incontinence d'effort.[18] [19] Ces exercices sont donc considérés comme la base de

la prise en charge.[6] Les traitements médicamenteux ont peu de place dans cette indication en raison de leur efficacité limitée et du risque élevé d'effets indésirables.
    - La duloxétine (un antidépresseur, *voir 10.3.2.2.* est parfois utilisée off label dans l'incontinence d'effort. Elle a une efficacité limitée et provoque fréquemment des effets indésirables. Son rapport bénéfice/risque est donc négatif.[20]
- *Atonie vésicale*: le béthanéchol, un parasympathicomimétique, a pour indication le traitement de l'atonie vésicale dans le RCP, mais son efficacité est limitée et ses effets indésirables fréquents.[21] Des études montrent que les α-bloquants utilisés dans l'atonie vésicale augmentent la quantité d'urine excrétée[22] et réduisent le résidu vésical[22 23], mais ils n'ont aucun effet sur la contractilité de la vessie. Cette indication ne figure pas dans le RCP.
- *Incontinence par regorgement*: la prise en charge dépend de son étiologie et requiert souvent un auto-sondage intermittent[24] ou une intervention chirurgicale.[25 26]

7.1.1. Médicaments de l'instabilité vésicale

Positionnement

- *Voir 7.1.* pour les différentes approches de l'instabilité vésicale.
- Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste.[7 8] L'efficacité des différents anticholinergiques est comparable[9] et l'effet placebo est important. Ils ne semblent pas plus efficaces que l'entraînement vésical[10] et présentent un risque significatif d'effets indésirables.[11 8]
- Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β3-adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques, mais il provoque moins de sécheresse buccale.[13 14 15 16] De rares effets indésirables cardiovasculaires (hypertension, AVC) ont été décrits [*voir Folia de janvier 2019*].
- Le vibégron, également agoniste des récepteurs β3-adrénergiques, semble légèrement plus efficace que le placebo et aussi efficace que la toltérodine (anticholinergique). Le vibégron n'a pas montré plus d'effets indésirables cardiovasculaires que le placebo ou la toltérodine. Cependant, l'étude ayant évalué son efficacité et sa sécurité a été réalisée sur un court terme et sur un nombre limité de patients. Des études à plus long terme et à plus large échelle sont nécessaires.

Indications (synthèse du RCP)

- Incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale.

Contre-indications

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Mirabégron: hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, propivérine, solifénacine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: effets anticholinergiques périphériques et centraux (*voir Intro.6.2.3.*): sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, vertiges, troubles cognitifs. Avec l'oxybutynine par voie orale, le risque de sécheresse buccale est plus important que celui lié à l'usage de l'oxybutynine par voie transdermique ou à l'usage des anticholinergiques plus récents.
- Oxybutynine: aussi somnolence très fréquente.
- Oxybutynine par voie transdermique: aussi des réactions cutanées.
- Mirabégron: infections urinaires, troubles gastro-intestinaux, céphalées, tachycardie, fibrillation auriculaire; rarement: hypertension artérielle sévère, crise hypertensive, accidents cardiaques et accidents vasculaires cérébraux.
- Vibégron: infection urinaire, céphalées, constipation, diarrhée et nausées.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- **Allaitement:** l'oxybutynine a une plus courte demi-vie que les autres anticholinergiques et subit un important effet de premier passage hépatique. Son utilisation pendant l'allaitement est probablement sûre. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des autres anticholinergiques pendant l'allaitement.

Patients âgés

- En cas de plaintes d'incontinence, il est conseillé de procéder à une révision médicamenteuse et de proposer, dans la mesure du possible, l'arrêt des traitements chroniques susceptibles d'être responsables des plaintes.
- Tout comme chez les autres patients, la base de la prise en charge chez les patients âgés est non médicamenteuse.
- Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques (notamment aux effets cognitifs).
- Pour la plupart des produits, un ajustement posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Ces produits entraînent de nombreuses interactions.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable. L'effet démontré des anticholinergiques dans les études est d'une pertinence clinique douteuse et leur balance bénéfice/risque est d'autant plus défavorable que la personne est âgée et polymédiquée.

Interactions

- Anticholinergiques: risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (entre autres antipsychotiques, antidépresseurs), et diminution de l'effet des gastroprocinétiques.
- La darifénacine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La desfésotérodine, la fésotérodine, l'oxybutynine et la solifénacine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La toltérodine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le vibégron est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Mirabégron: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale ou hépatique (voir RCP); un contrôle de la pression artérielle est recommandé en début de traitement et régulièrement pendant le traitement [*voir Folia de janvier 2016* et *Folia de janvier 2019*].

7.1.2. Médicaments de l'atonie vésicale

Le béthanéchol, un parasympathicomimétique, est un dérivé d'ammonium quaternaire de l'acétylcholine.

Positionnement

- *Voir 7.1.* pour les différentes approches de l'atonie vésicale.
- Le béthanéchol, un parasympathicomimétique, a pour indication le traitement de l'atonie vésicale dans le

RCP, mais son efficacité est limitée et ses effets indésirables fréquents.[21]

Indications (synthèse du RCP)

- Rétention urinaire postopératoire.
- Atonie vésicale en cas de troubles neurologiques.
- Traitement complémentaire en cas de revalidation de la fonction vésicale.

Contre-indications

- Obstruction urogénitale ou gastro-intestinale, asthme.

Effets indésirables

- Stimulation cholinergique (nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

7.2. Troubles mictionnels de l'homme

Positionnement

- On considère à l'heure actuelle que les plaintes mictionnelles chez l'homme ont une origine multifactorielle et ne sont pas exclusivement liées à une hypertrophie bénigne de la prostate. Il n'y a d'ailleurs pas de relation linéaire entre l'importance de cette hypertrophie et la gravité des symptômes présentés par le patient.[27]
- Les troubles mictionnels chez l'homme peuvent se manifester soit par des difficultés à uriner (plaintes obstructives), soit à retenir l'urine (impériosité et plaintes d'incontinence). Les troubles mictionnels chez l'homme varient souvent dans le temps, raison pour laquelle une attitude expectative peut être proposée. Chez bon nombre de patients, il suffit de donner des conseils généraux tels que éviter un apport trop élevé en liquides, arrêter de fumer ou traiter la constipation, et expliquer que l'effet des médicaments n'est que symptomatique.[28]
- De nombreux médicaments (antihistaminiques, bronchodilatateurs, anticholinergiques, sympathicomimétiques, antidépresseurs, diurétiques…) peuvent causer ou aggraver ces plaintes.
- La kinésithérapie, plus spécifiquement l'entraînement vésicale (technique non invasive), a surtout été étudiée chez les femmes en cas de plaintes d'urgences mictionnelles.[29] [30] Les preuves d'efficacité disponibles chez les hommes sont limitées et se restreignent principalement aux recherches menées chez des hommes ayant subi une prostatectomie radicale.
- Les thérapies comportementales axées sur le mode de vie peuvent aider à réduire le nombre de mictions.[31] [30]
- Traitement médicamenteux:
  - Alpha1-bloquants (*voir 7.2.1.*)
    - Les α1-bloquants ont surtout été étudiés dans le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de l'hypertrophie de la prostate. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques[32] ; le bénéfice apparaît au cours du premier mois.[32] Les différents α1-bloquants ont probablement une efficacité similaire[32] ; ils n'influencent pas le volume prostatique.[32]
    - L'alfuzosine, la silodosine et la tamsulosine ne sont enregistrées que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La térazosine est aussi enregistrée pour le traitement de l'hypertension.
    - La silodosine agit de façon plus sélective sur les récepteurs α1 situés dans la prostate et l'urètre.

Le bénéfice clinique de cette action est incertain. Des effets indésirables systémiques tels que l'hypotension ont été rapportés.[33]

- Inhibiteurs de la 5α-réductase (*voir 7.2.2.*)
  - Les inhibiteurs de la 5α-réductase ont un effet limité et d'apparition lente sur les symptômes. Il faut attendre 6 mois pour pouvoir évaluer leur effet.[31] Ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire chez les patients dont le volume prostatique est fortement augmenté (⩾30 ml à l'échographie).[32] À l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.[32]
- Thérapie combinée (*voir 7.2.3.*)
  - α_1-bloquant + inhibiteur de la 5α-réductase
    - Par rapport au placebo, l'association améliore les symptômes urinaires uniquement en cas de forte augmentation du volume prostatique (> 40 ml).
    - Par rapport à une monothérapie par α1-bloquant, l'association réduit le risque de progression des symptômes, de rétention aiguë et le recours à la chirurgie.[31]
    - L'effet de cette association sur la qualité de vie n'est pas documenté. Le risque d'effets indésirables est plus élevé avec l'association qu'avec une monothérapie. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajustement posologique.
  - Solifénacine (un anticholinergique, *voir 7.1.1.*) + tamsulosine: des études ont évalué si cette association apportait une valeur ajoutée par rapport aux α1-bloquants en monothérapie, mais les résultats sont contradictoires.[32] Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie.[32]
- Tadalafil (*voir 7.3.1.*)
  - Un effet modeste sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate a été observé avec de faibles doses de tadalafil (5 mg/jour), un médicament ayant également pour indication la dysfonction érectile.[32]
- Extrait de *Serenoa repens* (*voir 7.2.4.*)
  - Dans quelques études, le Serenoa repens (syn. Sabal serrulata ou palmier nain) a donné un résultat comparable au finastéride et aux α1-bloquants.[34] Dans une revue Cochrane, aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.[35]

- Un traitement invasif, comme la chirurgie[31] , est souvent nécessaire en cas de réponse insuffisante à la prise en charge médicamenteuse ou en cas de symptômes sévères ou de complications.

7.2.1. Alpha$_1$-bloquants

Les α_1-bloquants ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses au niveau de l'urètre prostatique et du col vésical, mais aussi au niveau des vaisseaux sanguins.

Positionnement

- Pour le positionnement général des médicaments dans les troubles mictionnels, *voir 7.2.*
- Les α1-bloquants ont surtout été étudiés dans le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de l'hypertrophie de la prostate. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques[32] ; le bénéfice apparaît au cours du premier mois.[32] Les différents α1-bloquants ont probablement une efficacité similaire[32] ; ils n'influencent pas le volume prostatique.[32]
- L'alfuzosine, la silodosine et la tamsulosine ne sont enregistrées que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La térazosine est aussi enregistrée pour le traitement de l'hypertension.
- La silodosine agit de façon plus sélective sur les récepteurs α1 situés dans la prostate et l'urètre. Le bénéfice clinique de cette action est incertain. Des effets indésirables systémiques tels que l'hypotension ont été rapportés.[33]
- Les alpha-bloquants (surtout la tamsulosine), sont parfois utilisés *off label* dans les coliques néphrétiques pour accélérer l'élimination des lithiases. Certaines études rapportent une efficacité pour les lithiases de

plus de 5 mm.[36]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate.
- Térazosine: également hypertension.

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.
- Alfuzosine, tamsulosine : insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension orthostatique et vertiges, surtout chez les personnes âgées et en association à d'autres antihypertenseurs.
- Fatigue et sédation, céphalées.
- Troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde surtout avec la silodosine, anéjaculation).
- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (*Floppy Iris Syndrome*) lors d'une opération de la cataracte.
- Tamsulosine: aussi réactions allergiques (démangeaisons, rash, rarement angiœdème).

Patients âgés

- En cas de plaintes mictionnelles chez l'homme, il est conseillé de procéder à une révision médicamenteuse et de proposer, dans la mesure du possible, l'arrêt des traitements chroniques susceptibles d'être responsables des plaintes.
- Les personnes âgées sont plus sensibles au risque d'hypotension orthostatique dû aux alpha-1 bloquants.
- Pour certains alpha-bloquants, un ajustement posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

Interactions

- Hypotension orthostatique plus marquée en cas d'association à d'autres antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine ou des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.
- La silodosine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La tamsulosine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prévenir les patients du risque d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement; augmenter la dose de manière progressive.

7.2.2. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le finastéride et le dutastéride diminuent le volume de la prostate par inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

Positionnement

- Les inhibiteurs de la 5α-réductase ont un effet limité et d'apparition lente sur les symptômes. Il faut attendre 6 mois pour pouvoir évaluer leur effet.[31] Ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire chez les patients dont le volume prostatique est fortement augmenté (⩾30 ml à l'échographie).[32] À l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.[32]
- Le finastéride est parfois aussi utilisé *off-label*, à faibles doses, dans l'alopécie androgénique. Le rapport bénéfice-risque est négatif dans cette indication : l'effet est temporaire et limité, et il existe un risque

suicidaire [*voir Folia de février 2023* et *Folia de juin 2025*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate avec un volume prostatique ⩾ 30 ml.

Contre-indications

- **Grossesse ou désir de grossesse (RCP, voir aussi rubrique** *"Grossesse et allaitement"***).**
- Âge < 18 ans.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Effets antiandrogéniques: troubles sexuels fréquents et rarement irréversibles (troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation), gynécomastie. Douleur testiculaire.
- Prise de poids.
- Rash.
- Troubles dépressifs, idées suicidaires, *syndrome post finastéride* [*voir Folia de février 2023* et *Folia de juin 2025*].
- Diminution de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dont il faut tenir compte lors du dépistage du carcinome de la prostate. Le pourcentage de PSA libre n'est pas affecté et peut être utilisé comme paramètre sans ajustement nécessaire.
- Suspicion d'un risque accru de cancer du sein chez l'homme.
- Il existe une controverse concernant le risque accru de tumeurs prostatiques de haut grade dans les études observationnelles.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Le finastéride et le dutastéride peuvent entrainer des malformations graves du fœtus mâle. Ils sont absorbés par la peau. Ils ne peuvent donc ni être manipulés ni administrés par une femme enceinte ou avec un désir de grossesse.
- **Futurs pères:**
  - L'utilisation prolongée de finastéride (même aux faibles doses utilisées off-label dans l'alopécie) et de dutastéride peut altérer de façon réversible la qualité du sperme [*voir Folia de mai 2024*].
  - Leur passage dans le liquide séminal étant très faible, l'utilisation de préservatifs n'est pas nécessaire selon nos sources habituelles.
- **Allaitement:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- En cas de plaintes mictionnelles chez l'homme, il est conseillé de procéder à une révision médicamenteuse et de proposer, dans la mesure du possible, l'arrêt des traitements chroniques susceptibles d'être responsables des plaintes.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

Interactions

- Le dutastéride est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Il est recommandé d'exclure un cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement.

7.2.3. Associations

Positionnement

- Pour le positionnement général des médicaments dans les troubles mictionnels, *voir 7.2.*
- α_1-bloquant + inhibiteur de la 5α-réductase:
  - Par rapport au placebo, l'association améliore les symptômes urinaires uniquement en cas de forte augmentation du volume prostatique (> 40 ml).
  - Par rapport à une monothérapie par α1-bloquant, l'association réduit le risque de progression des symptômes, de rétention aiguë et le recours à la chirurgie.[31]
  - L'effet de cette association sur la qualité de vie n'est pas documenté. Le risque d'effets indésirables est plus élevé avec l'association qu'avec une monothérapie. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajustement posologique.
- Solifénacine (un anticholinergique, *voir 7.1.1.*) + tamsulosine: des études ont évalué si cette association apportait une valeur ajoutée par rapport aux α1-bloquants en monothérapie, mais les résultats sont contradictoires.[32] Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie.[32]

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate en cas de symptômes modérés à sévères ou en cas d'inefficacité d'une monothérapie.

Contre-indications

- **Associations contenant du dutastéride**
  - **Grossesse ou désir de grossesse (RCP, voir aussi rubrique** *"Grossesse et allaitement"***).**
  - Âge < 18 ans.
  - Insuffisance hépatique (RCP).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Le dutastéride peut entrainer des malformations graves du fœtus mâle. Il est absorbé par la peau. Il ne peut donc ni être manipulé ni administré par une femme enceinte ou avec un désir de grossesse.
- **Futurs pères:**
  - L'utilisation prolongée de dutastéride peut altérer de façon réversible la qualité du sperme [*voir Folia de mai 2024*]. Son passage dans le liquide séminal étant très faible, l'utilisation de préservatifs n'est pas nécessaire selon nos sources habituelles.
- **Allaitement:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Les personnes âgées sont plus sensibles au risque d'hypotension orthostatique avec les alpha-1 bloquants. En cas de plaintes mictionnelles chez l'homme, il est conseillée de procéder à une révision médicamenteuse et de proposer, dans la mesure du possible, l'arrêt des traitements chroniques susceptibles d'être responsables des plaintes.
- La solifénacine est (fortement) anticholinergique: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

7.2.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- Pour le positionnement général des médicaments dans les troubles mictionnels, *voir 7.2*.
- Dans quelques études, le *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* ou palmier nain, autorisé sur base de l'usage traditionnel) a donné un résultat comparable au finastéride et aux α1-bloquants.[34] Dans une revue *Cochrane*, aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.[35]

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de la miction dus à une hypertrophie bénigne de la prostate.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.

Patients âgés

- En cas de plaintes mictionnelles chez l'homme, il est conseillé de procéder à une révision médicamenteuse et de proposer, dans la mesure du possible, l'arrêt des traitements chroniques susceptibles d'être responsables des plaintes.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

Précautions particulières

- Il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas pour limiter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

7.3. Troubles de l'érection

Positionnement

- Les troubles de l'érection augmentent avec l'âge et en particulier au-delà de 40 ans. Ils peuvent être associés à des problèmes d'éjaculation prématurée.[37]
- Les mesures non médicamenteuses, telles que l'arrêt du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité, la modération de la consommation d'alcool et l'exercice physique, ont un effet positif sur la dysfonction érectile.[37]
- Les troubles de l'érection peuvent parfois être d'origine médicamenteuse. Parmi les médicaments associés à des dysfonctions érectiles, citons les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (même à faibles doses), les antidépresseurs, les antipsychotiques et certains antihypertenseurs (par exemple les bêta-bloquants et les antagonistes du calcium).[38]
- En cas de dysfonction érectile d'origine principalement psychologique, les guidelines recommandent d'informer le patient et lui prodiguer des conseils, en l'orientant si nécessaire vers un sexologue pour un suivi individuel ou de couple. Un traitement médicamenteux peut être utile en traitement d'appoint de courte durée.[39]
- Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 sont efficaces dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine principalement somatique.[37]
- Les injections intracaverneuses et les applications locales d'alprostadil sont une option chez les patients ne répondant pas suffisamment aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.[37]
- La yohimbine est utilisée depuis longtemps dans les troubles de l'érection, mais son efficacité n'a pas été prouvée dans cette indication.[40]

7.3.1. Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

L'avanafil, le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil entraînent une érection en cas de stimulation sexuelle.

Positionnement

- Pour le positionnement général des médicaments dans les troubles de l'érection, *voir 7.3.*
- Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 sont efficaces dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine principalement somatique.[41]
- Un effet modeste sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate a été observé avec de faibles doses de tadalafil (5 mg/jour), un médicament ayant également pour indication la dysfonction érectile.[32]

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de l'érection d'origines diverses.
- Tadalafil 5 mg: aussi hypertrophie bénigne de la prostate.
- Sildénafil et tadalafil: aussi hypertension artérielle pulmonaire.

Contre-indications

- **Utilisation concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'α_1-bloquants ou de riociguat (risque d'hypotension sévère).**
- Hypotension (systolique < 90 mmHg), angor instable, accident vasculaire cérébral récent ou infarctus du myocarde récent.
- Névrite optique ischémique.
- Drépanocytose.
- Avanafil: aussi insuffisance rénale sévère.
- Avanafil, sildénafil, vardénafil: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées.
- Hypotension, vertiges; rarement AVC, AIT et infarctus du myocarde.
- Troubles visuels transitoires; des cas de névrite optique ischémique et des choriorétinites ont été rapportés.
- Priapisme (surtout en cas d'anomalies anatomiques du pénis ou en cas de drépanocytose).
- Aggravation des apnées du sommeil.
- Syndrome de Stevens-Johnson.

Patients âgés

- Il convient d'être particulièrement prudent chez les personnes âgées en raison des effets indésirables et des contre-indications.
- De nombreuses interactions ont été rapportées avec ces médicaments.
- La posologie de ces médicaments doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

Interactions

- **Hypotension sévère en cas d'association à des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine, des α_1-bloquants ou le riociguat** (*voir aussi la rubrique "Contre-indications"*).
- Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Avanafil: risque d'hypotension en cas de prise concomitante d'alcool.

Précautions particulières

- Insuffisance hépatique: une réduction de dose peut être nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. L'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication pour l'avanafil, le sildénafil et le vardénafil. Les données pour le tadalafil sont limitées (RCP).
- En cas de vision floue ou de perte de vision, le traitement doit être interrompu.
- Certaines sources conseillent d'interrompre le traitement trois jours avant une intervention chirurgicale pour limiter le risque d'hypotension lors de l'anesthésie.

Posologie

- Pour ces préparations, la prise doit avoir lieu 30 minutes à une heure avant les rapports sexuels. L'effet de l'avanafil, du sildénafil et du vardénafil persiste pendant plusieurs heures; le tadalafil agit plus de 24 heures en raison de sa plus longue demi-vie.

7.3.2. Yohimbine

Positionnement

- Pour le positionnement des médicaments dans les troubles de l'érection, *voir 7.3.*.
- La yohimbine n'a pas d'effet prouvé sur les troubles de l'érection.[40]

Indications (synthèse du RCP)

- Dysfonction érectile, entre autres d'origine psychologique (mais voir Positionnnement).

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Glaucome.
- Troubles psychiques tels que trouble affectif et trouble panique.
- Maladie cardiovasculaire instable.

Effets indésirables

- Céphalées, insomnie, anxiété, agitation, irritabilité.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Polyurie.

Patients âgés

- Il convient d'être particulièrement prudent chez les personnes âgées en raison des effets indésirables et des contre-indications.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

Interactions

- Renforcement de l'effet des antidépresseurs tricycliques.

Précautions particulières

- Prudence en cas de troubles vasculaires ou tensionnels.
- En cas de prise prolongée, il est conseillé de surveiller la tension artérielle.
- En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé de surveiller la fonction rénale en raison d'un risque de détérioration.
- Prudence en cas d'ulcères digestifs en raison d'un risque d'augmentation de la sécrétion acide.

7.3.3. Alprostadil

L'alprostadil (prostaglandine E_1) a des propriétés vasodilatatrices. La spécialité mentionnée ci-dessous est destinée à l'administration intra-caverneuse ou intra-uréthrale.
Une spécialité à base d'alprostadil à administrer par voie intraveineuse (*voir 1.15.1.*) est utilisée pour maintenir ouvert le canal artériel chez des nouveau-nés présentant certaines anomalies cardiaques congénitales.

Positionnement

- Pour le positionnement général des médicaments dans les troubles de l'érection, *voir 7.3.*.
- Les injections intra-caverneuses et les applications locales d'alprostadil sont une option chez les patients ne répondant pas suffisamment aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.[37]

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de l'érection.

Contre-indications

- Risque d'érection prolongée (p.ex. en cas de drépanocytose, myélome multiple, leucémie, thrombocytose.
- Malformation pénienne, urétrite, balanite.
- Hypotension orthostatique, syncopes.
- Maladie cardiovasculaire instable.
- Voie intra-caverneuse: prothèse pénienne.

Effets indésirables

- Douleur, priapisme.
- Voie intra-uréthrale
  - Réactions locales: sensation de brûlure, prurit, érythème, éruption cutanée (aussi chez le/la partenaire).
  - Vertiges, hypotension.
- Voie intra-caverneuse
  - Réactions locales: hématome, érythème.
  - Fibrose pénienne y compris maladie de La Peyronie.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Possibilité d'augmentation du risque de priapisme en cas d'association avec d'autres traitements de la dysfonction érectile.
- Possibilité d'augmentation du risque d'effets cardiovasculaires en cas d'association avec les inhibiteurs de phosphodiestérase de type 5.
- Diminution de l'effet de l'alprostadil en cas d'association avec des vasoconstricteurs.
- Risque d'hypotension en cas d'association avec des antihypertenseurs.
- Risque d'hématurie en cas d'association avec des antiplaquettaires ou anticoagulants.

Précautions particulières

- Avertir le patient de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de priapisme (érection ⩾ 4h).
- Prudence dans les situations où les conséquences d'une hypotension ou d'une syncope peuvent être graves (p.ex. conduite de véhicule, risque de chute).

7.4. Ejaculation prématurée

Positionnement

- L'éjaculation prématurée concerne surtout les hommes jeunes. Elle peut aussi survenir à un âge plus avancé, souvent en lien avec des troubles de l'érection.[37 42]
- Son approche est principalement non-médicamenteuse et repose sur une information correcte à propos de la sexualité, l'apprentissage du contrôle de l'éjaculation, et/ou un suivi psychologique individuel ou de couple.[42]
- En cas d'efficacité insuffisante des mesures non-médicamenteuses ou en cas d'impact sur la qualité de vie, un traitement médicamenteux peut être ajouté.[42]
- L'usage *off-label* chronique de certains ISRS peut retarder le moment de l'éjaculation, mais au prix des effets indésirables des ISRS. Les mieux documentés sont la paroxétine, la sertraline et la fluoxétine.[42] La dapoxétine est également un ISRS qui a l'éjaculation prématurée comme seule indication dans son RCP. Son rapport bénéfice/risque est discutable [*voir Folia de janvier 2022* et *10.3.*].

Indications (synthèse du RCP)

- Ejaculation prématurée.

Contre-indications

- Cardiopathie sévère, antécédents de syncope.
- Antécédents de troubles bipolaires ou de dépression sévère.

Effets indésirables

- Ceux des ISRS (*voir 10.3.1.*).
- Vertiges, céphalées, nausées (très fréquents).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- La dapoxétine est un ISRS; des interactions pharmacodynamiques avec des inhibiteurs de la MAO et d'autres substances à action sérotoninergique sont possibles (*voir 10.3.1.*).
- Risque d'hypotension sévère, augmentation de la sédation en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Prudence en cas de facteurs de risque cardiovasculaire ou en cas d'hypotension orthostatique.
- Abaissement du seuil épileptogène chez les patients épileptiques.
- Prudence en cas d'usage concomitant d'alcool ou de drogues récréatives (RCP).

7.5. Polykystose rénale

Positionnement

- Le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, ralentit le déclin de la fonction glomérulaire et la progression des kystes dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte. Il pourrait aussi retarder l'apparition d'une insuffisance rénale.[43 44]

Indications (synthèse du RCP)

- Tolvaptan: ralentissement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte.

Contre-indications

- Elévation des enzymes hépatiques ou atteinte hépatique (voir RCP).
- Anurie, hypovolémie, hypernatrémie.
- Grossesse et allaitement (RCP).

Effets indésirables

- Soif (très fréquent), sécheresse de la bouche, polyurie, pollakiurie, nycturie.
- Déshydratation sévère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Vertiges, céphalées.
- Hypernatrémie, hyperuricémie et goutte, hyperglycémie.
- Hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du tolvaptan pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations). La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications dans le RCP.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Risque d'hypernatrémie en cas d'administration concomitante de médicaments contenant du sodium ou augmentant la natrémie.
- Prudence en cas d'administration concomitante de diurétiques en raison d'un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale.

Précautions particulières

- A contrôler
  - Fonction hépatique avant et pendant le traitement.
  - Etat d'hydratation et électrolytes.
  - Uricémie avant et pendant le traitement en raison d'un risque de crise de goutte.
  - Glycémie chez les diabétiques.
- Le risque d'atteinte hépatique augmente en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Il est recommandé de boire de l'eau dès les premiers signes de soif, et de boire 1 à 2 verres avant le coucher et à chaque épisode de nycturie.

7.6. Prévention des lithiases urinaires

Positionnement

- Bien que les preuves soient faibles, les mesures suivantes sont parfois proposées en prévention des lithiases urinaires : apport hydrique de 2,5 à 3 litres d'eau par jour pour les adultes (1 à 2 litres pour les enfants), alimentation riches en fibres, pauvre en protéines animales, en graisses ou en sodium.[45 46]

- Les sels de citrate peuvent, par alcalinisation de l'urine, dissoudre ou empêcher la formation de calculs d'acide urique et de cystine. Ils ont aussi un effet prouvé dans la prévention de la formation de calculs d'oxalate de calcium récidivants, en particulier chez les patients présentant une hypocitraturie.[46]

Indications (synthèse du RCP)

- Alcalinisation des urines.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP), déshydratation aiguë.
- Hyperkaliémie, troubles de l'excrétion du potassium.
- Ulcère peptique.
- Atteintes myocardiques sévères.
- Alcalose métabolique.
- Infections urinaires à bactéries uréasiques.
- Insuffisance surrénalienne chronique primaire (maladie d'Addison).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des sels de citrate pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Il convient d'être particulièrement prudent chez les personnes âgées en raison des effets indésirables, des contre-indications et du risque d'interactions médicamenteuses.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Interactions

- Risque d'hyperkaliémie en cas d'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, antagonistes de l'aldostérone, IECA, sartans, AINS.
- Risque de toxicité en cas d'administration concomitante de glycosides cardiaques.
- L'alcalinisation des urines peut modifier l'excrétion de certains médicaments dont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir RCP).
- Respecter un intervalle de 2h entre la prise de citrates et de médicaments contenant de l'aluminium (risque d'augmentation de l'absorption de l'aluminium).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict étant donné la teneur élevée en sodium, et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale étant donné la teneur élevée en potassium.

Liste des références

1. **Norton P. ; Brubaker L.**, *Urinary incontinence in women*, Lancet, 2006, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399154|http://ac.els-cdn.com/S0140673606679257/1-s2.0-S0140673606679257-main.pdf?_tid=c6990728-0d4e-11e6-958c-00000aacb35f&acdnat=1461854447_00fa036a080d92bd7662ec6707c41795
2. **Michiels B.**, *Gewichtsverlies als behandeling van urine-incontinentie bij overgewicht en obesitas*, Minerva, 2009
3. **Subak L. L. ; King W. C. ; Belle S. H. ; Chen J. Y. ; Courcoulas A. P. ; Ebel F. E. ; Flum D. R. ; Khandelwal S. ; Pender J. R. ; Pierson S. K. ; Pories W. J. ; Steffen K. J. ; Strain G. W. ; Wolfe B. M. ; Huang A. J.**, *Urinary*

Incontinence Before and After Bariatric Surgery, JAMA Intern Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098620
4. **Wallace S. A. ; Roe B. ; Williams K. ; Palmer M.**, *Bladder training for urinary incontinence in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2004, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973967
5. **Qaseem A. ; Dallas P. ; Forciea M. A. ; et al**, *Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*, Ann Intern Med, 2014, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222388|http://annals.org/data/Journals/AIM/930874/0000605-201409160-00010.pdf
6. **error : authors is missing**, *Urinary Incontinence in Women*, BMJ Best Practice, 2025
7. **Stoniute A. ; Madhuvrata P. ; Still M. ; Barron-Millar E. ; Nabi G. ; Omar M. I.**, *Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD003781.pub3
8. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
9. **Therapeutics initiative**, *Are claims for newer drugs for overactive bladder warranted?*, Therapeutics Letter, 2015
10. **Burgio K. L. ; Goode P. S. ; Johnson T. M. ; et al**, *Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial*, J Am Geriatr Soc, 2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092152|http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1532-5415.2011.03724.x/asset/jgs3724.pdf?v=1&t=inkf3m65&s=0b792482f47e4deb0cc7d2bf8e7f7f92c7199aa4
11. **Benner J. S. ; Nichol M. B. ; Rovner E. S. ; et al**, *Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication*, BJU Int, 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912188|http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1464-410X.2009.09036.x/asset/j.1464-410X.2009.09036.x.pdf?v=1&t=inkf65ho&s=0d28b7e6de6d8c565a2fc8848f45e15ce793a0de
12. **Rédaction Prescrire**, *Incontinence urinaire par impériosité*, La Revue Prescrire, 2024
13. **Chen Hsiao-Ling ; Chen Tun-Chieh ; Chang Hsiu-Mei ; Juan Yung-Shun ; Huang Wei-Hsuan ; Pan Hung-Fang ; Chang Yong-Chieh ; Wu Chiou-Mei ; Wang Ya-Ling ; Lee Hsiang Ying**, *Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis.*, World J Urol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556972
14. **Obloza Aneta ; Kirby Joshua ; Yates Derrick ; Toozs-Hobson Philip**, *Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder.*, Neurourol Urodyn, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220521
15. **Chapple Christopher R ; Kaplan Steven A ; Mitcheson David ; Klecka Jiri ; Cummings Jana ; Drogendijk Ted ; Dorrepaal Caroline ; Martin Nancy**, *Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder.*, Eur Urol, 2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283
16. **Kelleher Con ; Hakimi Zalmai ; Zur Richard ; Siddiqui Emad ; Maman Khaled ; Aballéa Samuel ; Nazir Jameel ; Chapple Chris**, *Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis.*, Eur Urol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29699858
17. **Rédaction Prescrire**, *Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse*, La Revue Prescrire, 2015
18. **Culbertson Sandra ; Davis Andrew M**, *Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women.*, JAMA, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030686
19. **Dumoulin C. ; Cacciari L. P. ; Hay-Smith E. J. C.**, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288727
20. **Mariappan P. ; Ballantyne Z. ; N'Dow J. M. ; Alhasso A. A.**, *Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2005, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034945
21. **Barendrecht Maurits M ; Oelke Matthias ; Laguna Maria P ; Michel Martin C**, *Is the use of*

parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based?, BJU Int, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233798
22. **Chang Shang-Jen ; Chiang I-Ni ; Yu Hong-Jeng**, *The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty.*, Int J Urol, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721208
23. **Costantini Elisabetta ; Lazzeri Massimo ; Bini Vittorio ; Zucchi Alessandro ; Fioretti Fabrizio ; Frumenzio Emanuela ; Porena Massimo**, *Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women.*, Urol Int, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829032
24. **Dynamed**, *Urinary Incontinence in Women>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urinary-incontinence-in-women#GUID-E1582245-8CC2-4F10-B5EB-A26282572FB8 (consulté le 2024-06-14)
25. **BMJ Best Practice**, *Obstructive uropathy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/643/management-approach (consulté le 2024-06-14)
26. **Dynamed**, *Urinary Retention in Female Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urinary-retention-in-female-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-06-14)
27. **BMJ Best Practice**, *Benign prostatic hyperplasia>Aetiology*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208/aetiology (consulté le 2024-09-04)
28. **Brown C. T. ; Yap T. ; Cromwell D. A. ; Rixon L. ; Steed L. ; Mulligan K. ; Mundy A. ; Newman S. P. ; van der Meulen J. ; Emberton M.**, *Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial*, BMJ, 2007, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949|http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1764065/pdf/bmj-334-7583-res-00025-el.pdf
29. **Dynamed**, *Lower Urinary Tract Symptoms in Male Adults - Approach to the Patient*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/lower-urinary-tract-symptoms-in-male-adults-approach-to-the-patient (consulté le 2023-09-08)
30. **Wei John T. ; Dauw Casey A. ; Brodsky Casey N.**, *Lower Urinary Tract Symptoms in Men: A Review*, JAMA, 2025, https://doi.org/10.1001/jama.2025.7045|https://watermark.silverchair.com/jama_wei_2025_rv_250017_1752006573.45826.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA0QwggNABgkqhkiG9w0BBwaggggMxMIIDLQIBADCCAyYGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMFzQ84tJ47mxv65a2AgEQgIIC94L6hR3uzm-V3x302fcST9W0i29HRmdtUFUElpLftIKjINVpJhQ-C_-rwyioTAIOh77Hgiy6uHbrqH6ZhpmpaqEn_KYYlc7w-W-p8Hc_VW7i7kG2V-CXoeR0_ShpT7tOLaQR2RZFZ_vjfX-O3qiW_zvdaJGbWPX1q3ci8kwWhix5i9Y2vgXEe_kdlb0ThR44cdhc365csZd7XUv9z_SFVJycTZVaIQ-JE_SZKz80scn3C76eKJJl_7PtjEHkRJClnh1DVDlqFE0wJ1buth62QwuwdtUFMsoYjd9N0tbGC3wxPXFkNx2TkU2LD2CJte3ubQjoCjEDbHIGA3Hyp13STEBvakqcLcZpAIZFBR9YBPmSClPxw5VfxWnqcuFDo2wTmRy7a1hIbd22nj5b3bOQ2vGnneHI5sScCK5Yxb5r8FRWzQARtO-eDuO6ppeb9FzE0wlIsDUiTGHYc0O4Adwp_Gme2ZPxgtgK_wqYtNPNbhMMeHu3DrLEnRZNE1MDaFUfiwWkmyQVbDVcQmH6DGnqSnmUqPUGQHKyIgyQpO4b5KX85GFoQT3k3_fRGbp_BgQP1YZKgIvFi9TbwkdAKGOEoEhiffo4pHueY6HglDIJ0VHLEIylEx8OLnvwP83j4tUvMoz9KT7shY0EL1glqrPHQnvZMGH3nnHPZD-vRcRl5_rUvaLOsjayfEBszn-tlaiMCfWdHR0_EFJTeaY4en_2RGsCJdy4rUUX7YFRjKLuIcnysmCu9AWc8zceB4pDS67ypykvt_bj0EP_xUDWnhioPAOnGaaX3759fN8adYOehi27Fw7YOTV1dPfUUpnOSQA4i6LRkOdqh5Yh-H9SiF8qv-PTz7Au1i5bbimWHBgEZM1TJW7KOihI9Cmg1axJzipB_dC9jA4xLOqWzE4SoNaMUo_ZM4eO8oT36YsnyGon5ZhLM1jEIZFCN7Ls4AlAYqOlXqQczv8qkAhbobf6qcA_uYeeY_UBNvNUOvfD1hPWObvf7cfbEg1fw
31. **BMJ Best Practice**, *Benign prostatic hyperplasia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208/management-approach (consulté le 2024-06-14)
32. **Cornu JN ; Gacci M ; Hashim H ; Hermann TRW ; Malde s ; et al.**, *EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*, https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts (consulté le 2024-04-01)
33. **BCFI**, *Nieuwigheden 2011: stand van zaken 5 jaar later*, Folia Pharmacotherapeutica, 2017

34. **Wilt T. ; Ishani A. ; Mac Donald R.**, *Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626
35. **Franco J. V. A. ; Trivisonno L. ; Sgarbossa N. J. ; Alvez G. A. ; Fieiras C. ; Escobar Liquitay C. M. ; Jung J. H.**, *Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD001423.pub4
36. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/management-recommendations (consulté le 2024-06-14)
37. **error : authors is missing**, *Erectile dysfunction*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/213/management-approach (consulté le 2024-09-18)
38. **Worst Pills Best Pills**, *Drug-Induced Sexual Dysfunction in Men*, Worst Pills, Best Pills, 2022
39. **Lowy Michael ; Ramanathan Vijayasarathi**, *Erectile dysfunction: causes, assessment and management options*, Australian Prescriber, 2022
40. **Dynamed**, *Erectile Dysfunction>Management>Medications>Other Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/erectile-dysfunction#OTHER_MEDICATIONS (consulté le 2024-06-14)
41. **BMJ Best Practice**, *Erectile dysfunction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/213/management-approach (consulté le 2024-06-14)
42. **error : authors is missing**, *Seksuele klachten*, NHG-Standaard, 2023, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/seksuele-klachten
43. **Chebib Fouad T. ; Hanna Christian ; Harris Peter C. ; Torres Vicente E. ; Dahl Neera K.**, *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Review*, JAMA, 2025, https://doi.org/10.1001/jama.2025.0310|https://watermark.silverchair.com/jama_chebib_2025_rv_250004_1742252908.33523.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1AwggNMBgkqhkiG9w0BBwaggggM9MIIDOQIBADCCAzIGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMO2ztrca4pBBGdLrSAgEQgIIDA3zO-fRdQ65xoWyNr29moNVnSAd60hKNzPxKNi1jaP-Bh0wxXQpSRtH61gILZ3qeBPKDbImcirRQHJwXzF_qOR3nTUhQquFaA4OieLPlzgyr4yBmvsMwVXtUS8mIhECBrHDAjktV-IZ2znA9k9rB7bJU3HzBbS1Tug26MqeMYSYp3po42-o_gR5lA9d7ztLrXBUaQNcUpxyAv_nMPaKcKwAgojaVKaYnjMsgVOzeBVhAhvK9Q5fURtP-hNoN6siw_JXwVwqqPfxw_Vq-juGeJvdvMDnjIiSz85RAPMFlYEH3bMNlk8UQRsF0TQFf4Bdjb6SjDr_g3fe9oCgMioP7e8EzoLhjjhYWgH45ZUQqFzEZ1xEYyWlumLh0TXKRfDMGYhRh-lTO_BLbpsobvUX4EmvzJpxGIaLEtl0D3UxIdXN0CqSrx-P60e1ErOtgjfS9fpTSJikLK4IloRQp-30DC1aJjHrtGAQeuXXHKfEFJ5FjHjc_BXh5DW8rTeO7OF8Qdhc0NIaUzD05VrzVixazVNc6xhhfNuO9ljlvCC1mhl_YDrFJCnPHvtPpf5URAy1QfN4wx-fhaZH1kn7V5SL7fgY6c_V8nUiT9jC4cJafG60_8dVDsaikgiXHzKtjjcenfxBlLOPyS4TJQreIaR0LzwOKs9z60V8mKb--caKqrwxCJ9zP-AArUm1djz-PjbB84MaeTpxiqtbzl9T6EsmMZjH809IM-d1IrHeIyKQIHsjQ61VxO1wPTua1fYOxh3whDFbmTKJqjgNSzoaxsfknHwUO3attH9MO4sGHf-u9zeemuW8GVnY6qbUVovShtN6Bwlw2MgqranQzmR2bTn2Eb8k6WZnA3_ID-9oWvfEPrH6Wx43q7Al9-bZigG20cXbmQNY6MsEEYEne_HRG70FUPcxMOv05rPOt4xF1T7HdconpwOLtBTo9Fduyyv2Tk8Yg5zqQcGvQe8809TA7hBP9xrDSjAH_5cCE_wFJqegYFNRJQHqEtTHYOaBSlPxo1Zp--tEzsg
44. **error : authors is missing**, *Polycystic Kidney Disease*, BMJ Best Practice, 2025
45. **error : authors is missing**, *Nephrolithiasis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/225 (consulté le 2026-01-06)
46. **error : authors is missing**, *Urinesteenlijden*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urinesteenlijden (consulté le 2019-09-01)

8. Douleur et fièvre

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur
8.2. Analgésiques - antipyrétiques
8.3. Opioïdes
8.4. Antagonistes opioïdes

Les AINS sont discutés au point *9.1.*

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

Positionnement

- *Fièvre*
  - La fièvre en soi ne doit pas nécessairement être traitée.[1] Ceci s'applique également chez l'enfant.[2]
  - Les antipyrétiques n'influencent pas la survenue ou l'évolution des convulsions fébriles [*voir Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2018*].[1]
  - Le paracétamol (*voir 8.2.1.*) et l'ibuprofène (*voir 9.1.*) ont une activité antipyrétique comparable.[3 4] Le paracétamol par voie orale (*voir 8.2.1.*) a une balance bénéfice/risque très favorable pour le traitement de la fièvre.
  - Le naproxène a également pour indication le traitement de la fièvre chez l'adulte dans son RCP.
  - Chez les enfants fébriles, à risque de déshydratation (par ex. à cause de vomissements ou de diarrhées), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène vu le risque d'insuffisance rénale aiguë [*voir Folia de mai 2018*]. Veiller à une bonne hydratation est donc judicieux en cas d'utilisation d'ibuprofène chez un enfant.
  - L'ibuprofène, et probablement d'autres AINS, peuvent masquer les symptômes d'une infection sous-jacente, notamment dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté ou de complications bactériennes de la varicelle [*voir Folia de juillet 2020*].
  - L'administration combinée ou alternée de paracétamol et d'ibuprofène a un effet antipyrétique légèrement plus important que la monothérapie par paracétamol, mais la différence ne semble pas cliniquement pertinente.[2]
  - L'acide acétylsalicylique (*voir 8.2.2.*) n'a qu'une place très limitée dans le traitement de la fièvre en raison de ses effets indésirables. Il pourrait en outre accroître le risque de syndrome de Reye (très rare) chez les enfants atteints d'infections virales (influenza, varicelle). L'utilisation d'acide acétylsalicylique chez les enfants de moins de 12 ans est de ce fait déconseillée.[2]
  - Le métamizole a une activité antipyrétique mais n'est, suivant le RCP, pas un médicament de première intention dans le traitement de la fièvre, ce qui est logique compte tenu de ses effets indésirables.
- *Douleur*
  - Il existe différentes manières de classer les types de douleurs.
    - En fonction du mécanisme sous-jacent:
      - nociceptive (douleur due à une lésion ou à un risque de lésion des tissus non nerveux et déclenchée par l'activation des nocicepteurs). Si la douleur se situe au niveau de la peau, des os, des muscles ou du tissu conjonctif, on parle d'une *douleur somatique*; si elle se situe au niveau des organes creux tels que l'estomac, l'intestin, le cœur et les uretères, on parle d'une *douleur viscérale*.
      - neuropathique (douleur directement due à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel).
      - nociplastique (douleur qui survient du fait d'une nociception altérée sans que l'on ait - encore

- de preuve en faveur d'un dommage tissulaire réel ou de preuve en faveur d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux). Dans la nouvelle classification ICD-11, la « douleur nociplastique » est classée comme « douleur primaire chronique ».
    - En fonction de sa durée: douleur aiguë (moins de 3 mois) vs douleur chronique (plus de 3 mois).
    - En fonction de l'affection (p.ex. douleur d'origine cancéreuse vs douleur d'origine non cancéreuse, douleur inflammatoire vs douleur mécanique).
- *Douleur nociceptive somatique aiguë*
    - En cas de douleur aiguë, l'important est d'en identifier la cause et d'instaurer un traitement causal, sans que cela ne retarde l'instauration d'un traitement antalgique adéquat, pour une question de confort, mais également pour éviter l'évolution vers une douleur chronique.[5]
    - Dans la douleur nociceptive somatique aiguë, l'administration de paracétamol a un rapport bénéfice/risque favorable (*voir 8.2.1.*). Le risque d'effets secondaires graves est moindre avec le paracétamol qu'avec les autres analgésiques, tels que les AINS, surtout chez les personnes âgées.[6 7]
    - Acide acétylsalicylique: sa place exacte dans la douleur aiguë n'est pas claire: le rapport bénéfice/risque est plutôt négatif et sa plus-value éventuelle par rapport au paracétamol n'est pas prouvée (*voir 8.2.2.*).
    - AINS: les AINS ont un effet antalgique démontré mais ils peuvent donner lieu à des effets indésirables graves, surtout chez les personnes à risque (*voir 9.1.*). Si un AINS à faible dose ne suffit pas, la dose peut être augmentée ou associée à du paracétamol sur une courte durée.[6]
    - Le métamizole est un médicament qui peut être utilisé, selon le RCP, dans le traitement de la douleur lorsque les autres traitements analgésiques sont contre-indiqués. Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et a aussi été étudié dans les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole expose à des risques d'effets indésirables rares mais graves (agranulocytose, lésions hépatiques et saignements gastro-intestinaux). Il peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS [*voir Folia de février 2024*].
    - En cas d'effet insuffisant du paracétamol ou des AINS, un opioïde peu puissant tel que le tramadol (*voir 8.3.*) est une option thérapeutique. La codéine a des effets indésirables fréquents et son efficacité est peu documentée dans la douleur aiguë. Un opioïde puissant peut être envisagé en dernier recours si la douleur n'est pas suffisamment soulagée par les autres analgésiques et si elle impacte la qualité de vie du patient.[6] Quel que soit l'opioïde utilisé, il doit être pris à la dose la plus faible possible et le plus brièvement possible, en raison du risque de dépendance. Chez les personnes âgées, le bénéfice des opioïdes est controversé (voir rubrique "Patients âgés").
    - Les associations fixes de tramadol (ou de codéine) et paracétamol limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et, en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.[6] De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques [*voir Folia de juin 2023*].
    - Pour les douleurs musculosquelettiques traumatiques (autres que lombaires - voir ci-dessous), les mesures non pharmacologiques ou les AINS locaux ont l'avantage d'entraîner un risque faible d'effets indésirables. Si la douleur n'est pas trop intense et qu'un traitement systémique s'avère nécessaire, le paracétamol a un rapport bénéfice/risque favorable. Il n'est pas prouvé que les opioïdes procurent une analgésie plus puissante que les AINS oraux pour la plupart des douleurs aiguës musculosquelettiques et traumatiques.
    - Le traitement des douleurs lombaires aiguës non compliquées repose, selon la recommandation du KCE, en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques[8] : rassurer le patient, l'informer de la cause de la lombalgie (généralement bénigne) et l'encourager à rester physiquement actif en continuant ses activités physiques du mieux qu'il peut. Une prise en charge médicamenteuse n'est recommandée qu'en deuxième intention par le KCE. Pour les lombalgies aiguës avec ou sans douleur radiculaire, des AINS par voie orale sont proposés quand le paracétamol est insuffisant[8] , en tenant compte des effets secondaires et du profil du patient. La place des opioïdes dans le traitement des

lombalgies est limitée [*voir Folia de février 2018*, *Folia de février 2019 et Folia d'octobre 2023*].
    - En cas de douleur due à une arthrite aiguë, le repos et des AINS sont indiqués.[9]
    - Pour la prise en charge de la crise de goutte, *voir 9.3.*.
    - Dans le traitement des céphalées de tension aiguës, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les AINS s'avèrent efficaces.[10] Le paracétamol a moins de risque d'effets indésirables graves que les AINS et l'aspirine.[11]
    - Pour la prise en charge de la crise aiguë de migraine, *voir 10.9.*
- *Douleurs nociceptives viscérales aiguës*:
    - Un effet est bien documenté pour les AINS et les opioïdes dans la colique néphrétique.[12] Dans la colique néphrétique, des spasmolytiques sont parfois utilisés, sans beaucoup de preuves (*voir 3.2.*). La place des alpha-bloquants est limitée (*voir 7.2.1.*).
    - Les opioïdes ont un effet bien documenté dans la douleur abdominale sévère comme la colique intestinale.[13] Dans la colique intestinale, des spasmolytiques sont parfois utilisés, sans beaucoup de preuves (*voir 3.2.*).
    - Dans la colique biliaire, les AINS sont aussi recommandés sur base de quelques études.[14]
- La *douleur neuropathique aiguë*, comme celle d'une sciatique[15] par exemple, peut avoir des composantes de douleur inflammatoire.
- *Douleur nociceptive chronique*
    - Voir guide pratique du *WOREL*.
    - La douleur chronique fait l'objet d'un diagnostic précis, d'une évaluation biopsychosociale approfondie, d'un suivi médical rapproché et de réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale de la douleur et s'intègre dans une approche pluridisciplinaire.[16] [6] Les approches non médicamenteuses telles que certains programmes d'exercice, l'éducation du patient à la douleur ainsi qu'une approche kinésithérapeutique peuvent aider. Il est conseillé d'encourager le patient à conserver une activité physique afin de diminuer le risque d'invalidité à long terme.[16]
    - Dans la douleur chronique, l'administration d'analgésiques selon un schéma fixe, sans attendre que la douleur ne réapparaisse, est préférée.[6]
    - Un analgésique donnant peu d'effets secondaires et ne présentant pas de risque d'addiction peut être initié. Par exemple le paracétamol peut être proposé jusqu'à 1 g 3 à 4 x par jour chez l'adulte en bonne santé, 2 à 3 g chez les adultes très maigres (<50 kg), les personnes très âgées et en cas de dépendance à l'alcool, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale.[6]
    - L'utilisation d'associations fixes expose à un plus grand risque d'effets indésirables [*voir Folia de juin 2023*] et un risque accru en cas d'intoxication. Il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.
    - L'utilisation chronique d'analgésiques ne provoque probablement pas de néphropathie, mais la prudence reste de mise, surtout à fortes doses.[17]
    - La place des opioïdes puissants et des opioïdes peu puissants tels que le tramadol (*voir 8.3.*) dans la prise en charge de la *douleur chronique chez les patients non cancéreux* est très controversée.[18] Le guide du Worel déconseille leur utilisation dans la douleur chronique.[16] Il n'existe aucune preuve scientifique de leur plus-value en traitement prolongé.[16] Une évaluation biopsychosociale approfondie, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'avèrent nécessaires dans ce contexte [*voir Folia de juillet 2023*].[16] Une grande prudence s'impose, en particulier chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, de comorbidité psychique ou de dépendance à l'alcool.
    - En ce qui concerne l'*arthrite chronique*, *voir 9.2.*. Le traitement repose sur différents types de médicaments: le traitement de fond de la maladie, les analgésiques et AINS, et les corticostéroïdes.[19] Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour contrôler les poussées aiguës. Ils ont un effet rapide sur les douleurs et les gonflements articulaires, mais ne servent pas à traiter la douleur en soi.[19] Optimiser le traitement de fond peut limiter le besoin d'analgésiques.

- En ce qui concerne la *douleur chronique dans l'arthrose*, *voir 9.4.*
- Si un traitement est jugé nécessaire dans la prise en charge des *lombalgies chroniques*, les AINS par voie orale peuvent être envisagés en tenant compte des facteurs de risque potentiels (toxicité gastro-intestinale, hépatique et cardio-rénale) ainsi que des caractéristiques du patient. Les opioïdes ne sont pas à conseiller de façon systématique dans le traitement de ces douleurs[8] , *voir Folia de février 2018*. En ce qui concerne l'utilisation des antidépresseurs dans les lombalgies chroniques, une Revue Cochrane a montré que les IRSN diminueraient légèrement l'intensité des douleurs mais sont associés à des effets indésirables. Les ATC ne diminuent probablement pas l'intensité des douleurs mais auraient un effet positif sur le handicap provoqué par ces douleurs. Davantage d'études sont nécessaires afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité des antidépresseurs.[20] Pour plus d'informations, *voir 10.3.*.

- *Douleurs neuropathiques chroniques*
  - Certains antidépresseurs (amitriptyline et duloxétine, *voir 10.3.*) et certains antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine et prégabaline, *voir 10.7.*) peuvent être envisagés. Le guide du NHG propose l'amitriptyline pour le traitement de la douleur neuropathique.[6]
  - La duloxétine est quant à elle proposée pour le traitement de la neuropathie diabétique. La gabapentine et la prégabaline peuvent être envisagées dans le traitement de la douleur neuropathique.[6] La combinaison d'un antidépresseur avec un antiépileptique semble supérieure à l'antiépileptique seul dans les douleurs neuropathiques diabétiques ne répondant pas suffisamment à la monothérapie [*voir Folia de janvier 2023*]. La gabapentine et la prégabaline sont parfois utilisées *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou radiculaires; dans ces indications leur rapport bénéfice/risque est négatif [*voir Folia de février 2018*].
  - Le guide pratique du NHG déconseille l'utilisation d'opioïdes puissants dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Un opioïde comme le tramadol peut être envisagé, sur une courte période, en cas d'inefficacité des autres traitements.[6] En cas de prescription d'opioïdes, il est proposé de commencer par la dose minimale efficace et de mesurer la balance bénéfice/risque selon le patient.[7]
  - La place des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [*voir Folia de décembre 2019*].[21]
- *Douleur nociplastique*:
  - La prise en charge de ce type de douleur est multidisciplinaire, avec des évaluations régulières, et focalisée sur le fonctionnement du patient. La prise en charge comprend notamment une évaluation biopsychosociale, l'activité physique et un soutien psychologique.[16]
  - Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge globale. Les opioïdes ne sont pas proposés dans le traitement des douleurs nociplastiques.
  - Le guide du WOREL propose l'amitriptyline pour le traitement de la fibromyalgie. La duloxétine est proposée dans une moindre mesure. La prégabaline peut également être envisagée.[22]
- *Céphalées chroniques*:
  - Céphalées par surconsommation de médicaments: un usage prolongé et trop fréquent d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot de seigle) ou d'analgésiques (paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) chez les patients souffrant fréquemment de *migraines* ou de *céphalées de tension*, peut provoquer des céphalées dues à ces médicaments. Ce type de céphalée s'installe plus rapidement avec les antimigraineux qu'avec les analgésiques [*voir 10.9.1.*].[23 10]
  - En cas de céphalées de tension fréquentes (> 7-9 jours de maux de tête/mois), un traitement prophylactique peut être envisagé. De faibles doses d'antidépresseurs tricycliques pourraient réduire la fréquence et l'intensité des céphalées. Certaines études ont rapporté des résultats positifs avec l'amitriptyline.[10] D'autres études suggèrent que la mirtazapine et la venlafaxine pourraient avoir une plus-value et sont considérées comme des alternatives.[10] Il existe très peu de preuves de l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.[10 24]

- En cas de crises migraineuses fréquentes, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été prouvé pour différents médicaments[25] (*voir 10.9.2.*).

- *Contrôle de la douleur en soins palliatifs*
  - **Pour plus d'informations concernant les différents aspects des soins palliatifs, voir** *palliaguide.be*. **Etant donné le contexte spécifique de la médecine palliative, beaucoup de mesures et de traitements sont appliqués sur base d'opinion d'experts. Par conséquent, très peu de références EBM ("Evidence-Based Medicine") peuvent être fournies.**
  - Dans le cadre des soins palliatifs, le contrôle adéquat de la douleur occupe une place centrale, mais ne représente qu'une facette du contrôle des symptômes.
  - L'échelle des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit plusieurs paliers dans le contrôle de la douleur en soins palliatifs.[26] Cette échelle de la douleur ne repose que sur très peu de preuves.
    - Premier palier: un analgésique non opioïde comme le paracétamol, un AINS, ou - de moins en moins - l'acide acétylsalicylique.[27]
    - Deuxième palier: ajout ou passage à un opioïde peu puissant comme la codéine ou le tramadol.
    - Troisième palier: ajout ou passage à un opioïde puissant par voie orale ou transdermique.
    - Quatrième palier: administration parentérale d'un opioïde puissant par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, par voie intraveineuse, ou éventuellement par voie épidurale ou intrathécale, tout en conservant le paracétamol ou un AINS.
  - Morphine: une solution buvable ou un sirop de morphine, à prendre toutes les 4 heures, existe en spécialité (*voir 8.3.1.*), et peut aussi être prescrit en préparation magistrale (qui se conserve au moins un mois à l'abri de la lumière), p.ex. de la façon suivante:
    - R/ Sirop à cinq milligrammes*/5 ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
    - (*cinq à vingt-cinq milligrammes/5 ml)
    - ou
    - R/ Solution à vingt milligrammes/ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
  - La morphine sous forme d'une préparation orale solide à libération normale peut être administrée toutes les 4 heures.
  - La dose de morphine est augmentée en fonction des besoins, par paliers de 25% ou plus.[27]
  - Après avoir trouvé la dose de morphine qui soulage suffisamment la douleur, on passera le plus souvent à une préparation orale de morphine à libération prolongée[27] [*voir Tableau 8a.*].
  - Quand la prise par voie orale est difficile, la morphine peut être administrée par voie parentérale, p.ex. en perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, en commençant généralement par la moitié de la dose orale. Les dispositifs transdermiques à base de buprénorphine ou de fentanyl peuvent aussi être utilisés. Ils n'ont cependant qu'une place limitée en soins palliatifs, lorsqu'une adaptation rapide de la dose est nécessaire (*voir 8.3.*).
  - En ce qui concerne le traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques et la rotation des opioïdes, *voir 8.3.*.
  - En cas d'usage chronique d'opioïdes, il faut tenir compte des effets indésirables (*voir 8.3.*), et associer un laxatif; un antiémétique est aussi souvent indiqué.[27]
  - Dans les douleurs neuropathiques, on fait souvent appel à certains antiépileptiques ou à des antidépresseurs (voir plus haut); dans les douleurs neuropathiques dues à une compression tumorale et à l'œdème, on utilise des corticostéroïdes.[27]
  - Les douleurs osseuses en lien avec des métastases répondent souvent mal aux opioïdes. Les AINS et les corticostéroïdes sont parfois utilisés dans ce type de douleur pour leur effet analgésique.[27] D'autres médicaments, comme le dénosumab par exemple (*voir 9.5.5.1.*) ou l'acide zolédronique sont aussi utilisés. Des approches non pharmacologiques sont également utilisées (par exemple: kinésithérapie, physiothérapie, support émotionnel ou séances de relaxation), voir *Palliaguide.be*.
  - Pour pallier la dyspnée, des preuves de faible qualité montrent un avantage pour l'utilisation d'opioïdes par voie orale ou parentérale. La morphine par voie orale ou parentérale peut être

instaurée en cas de dyspnée chez les patients en soins palliatifs dès lors que l'effet des mesures étiologiques ou (non) médicamenteuses est insuffisant.[28]

- Pour les patients souffrant de douleurs chroniques, le remboursement de certains analgésiques est possible avec le système de remboursement selon le Chapitre IV des médicaments (contrôle a priori, catégorie b, valable à vie), *voir Folia de janvier 2022*.
- En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, associés entre eux ou prescrits séparément, sont remboursables dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur.

Patients âgés

- Fièvre et douleur
  - Chez les patients âgés, la prise en charge de la fièvre et des différents types de douleurs est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). Nous reprenons ici certains points d'attention pour les patients âgés.
  - Les données à propos de l'usage de paracétamol ou d'AINS à visée antipyrétique ou antalgique chez les patients âgés sont peu nombreuses.
  - Les douleurs chroniques liées à l'arthrose constituent une grande partie des douleurs chroniques chez les patients âgés. Les interventions non médicamenteuses ont toute leur place et sont au moins aussi importantes que les approches médicamenteuses qui peuvent être plus risquées chez les patients âgés. Certaines interventions de kinésithérapie et certains programmes d'exercice peuvent contribuer à soulager les douleurs chroniques. Ces interventions peuvent également contribuer au bien-être psychologique, grâce, entre autres, au contact social et à l'attention supplémentaire qu'elles apportent.
  - Les douleurs neuropathiques post-herpétiques sont plus fréquentes chez les patients âgés, mais le bénéfice préventif des antiviraux ou de la vaccination à propos de ce risque n'est pas actuellement clairement démontré dans cette population (*voir 11.4.1.* et *12.1.1.10.*).
- Options thérapeutiques
  - Chez les patients âgés, les options thérapeutiques sont les mêmes que chez les personnes plus jeunes, mais les études spécifiques chez les patients âgés sont très limitées. Le tramadol n'est pas l'option privilégiée chez les patients âgés en raison des preuves limitées d'efficacité chez ces patients ainsi que du risque plus élevé d'effets indésirables (nausées, vomissements, constipation et somnolence).[29]
  - Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables de nombreux médicaments analgésiques (AINS, opioïdes, antidépresseurs et antiépileptiques par exemple) par rapport aux personnes plus jeunes.
  - Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

8.2. Analgésiques non opioïdes - Antipyrétiques

Ce chapitre reprend:

- le paracétamol,
- l'acide acétylsalicylique,
- le métamizole,
- les associations.

Les AINS sont discutés au point *9.1.*

8.2.1. Paracétamol

Positionnement

- *Voir 8.1.*
- En raison de sa bonne tolérance et de son profil d'innocuité favorable, le paracétamol a un rapport bénéfice/risque favorable dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.[6]
- Le paracétamol possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques, mais n'a pas d'effet anti-inflammatoire.
- L'utilisation du paracétamol, p.ex. dans les douleurs arthrosiques (*voir 9.4.*), permet souvent d'éviter l'usage chronique d'AINS. Selon le profil du patient, on recommande des doses de 2 g à 4 g de paracétamol par jour selon un schéma fixe. Quelques études remettent en question l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia de novembre 2016* et *Folia de février 2018*]. Le WOREL considère que le paracétamol doit être envisagé seul ou en association avec les AINS chez les patients souffrant d'arthrose.[22] Un recours systématique à l'utilisation d'AINS par voie orale ou d'opioïdes pourrait donner plus d'effets indésirables surtout chez des patients âgés.[22]
- L'association de codéine ou de tramadol au paracétamol (*voir 8.3.2.*) pourrait favoriser une prise chronique et un abus.[22 30] Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.[31]
- **Note:** pour les conditionnements qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol, une prescription médicale ou une demande écrite du patient est nécessaire (*voir Intro.2.11.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP, mais sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le paracétamol est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique).

Effets indésirables

- Rarement irritation du tractus gastro-intestinal, ce qui représente un avantage par rapport aux AINS.
- En cas de surdosage: hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive. **Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente.** Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (*voir rubrique "Précautions particulières"*). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépatotoxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif (*voir Intro.7.1. et 20.1.1.7.*).
- Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et de wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

- Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer le rapport bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3ème trimestre de la grossesse:
  - En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum.
  - En cas de fièvre lors du 3ème trimestre (risque d'induction de contractions et naissance prématurée), les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques. L'utilisation de doses > à 1500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. L'utilisation de doses > à 1500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci.
  - Dans tous les cas, l'usage de paracétamol doit se faire sur la période la plus courte possible [*voir Folia de mai 2024*].
- Selon nos sources et les publications evidence-based, il n'y a aucun argument prouvant un lien causal entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque de développement de troubles du comportement (autisme et TDAH), *voir Folia d'octobre 2025*.[32 33]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place du paracétamol est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*), et le paracétamol par voie orale est généralement le médicament de préférence pour traiter la fièvre et la douleur aiguë, au vu de sa balance bénéfices/risques plus favorable.
- Chez les patients très âgés, la posologie ne devrait pas dépasser les 3g/jour.
- Un poids <50 kg, de la malnutrition chronique, la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale sont des facteurs de risque d'autant plus fréquents chez les patient âgés (voir la *rubrique "Posologie"*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les *patients à risque* suivants: les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique, les patients en jeûne prolongé et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale [*voir Folia d'avril 2011*].
- En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être diminuée et un intervalle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté [*voir Folia de février 2018*].
- Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (*over the counter* ou OTC) et tant en monopréparations qu'en préparations combinées.
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol [*voir Folia de février 2018*].
- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons.
- Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage cliniquement important en termes de rapidité d'action ou d'efficacité.
- Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage [*voir Folia de février 2018*].
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique

de médicaments riches en sodium [*voir Folia de mai 2023*].
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

8.2.2. Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique a des propriétés analgésiques et antipyrétiques, et un effet anti-inflammatoire à doses élevées.

Positionnement

- *Voir 8.1.*
- L'acide acétylsalicylique à hautes doses n'a qu'une place très limitée dans la fièvre et la douleur à cause de sa balance bénéfice/risque défavorable (*voir 8.1.*). Dans les crises migraineuses, quelques études ont montré un effet favorable[25] (*voir 10.9.1.*).
- Pour obtenir un effet anti-inflammatoire, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont nécessaires, ce qui est rarement indiqué; les AINS (*voir 9.1.*) ont un rapport bénéfice/risque plus favorable.
- L'acide acétylsalicylique à faibles doses a une balance bénéfice/risque bien étayée et favorable comme antiagrégant dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Les préparations ayant pour seule indication la prévention cardio-vasculaire sont mentionnées au point *2.1.1.1.*.
- À faible dose, l'acide acétylsalicylique est également utilisé, sur bases de plusieurs études cliniques, en cas de risque élevé de pré-éclampsie[34] (indication non reprise dans le RCP) (voir la *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- L'ajout d'acide ascorbique (vitamine C) comme excipient n'a pas de plus-value prouvée.

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.
- Inflammation (doses élevées).
- Prévention cardio-vasculaire (faibles doses); phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'angor instable (voir *2.1.1.1.*).

Contre-indications

- Grossesse: à hautes doses, à partir de la 20ème semaine (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodénal.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardio-vasculaire (*voir 2.1.1.1.*), mais avec aussi des problèmes de saignements, tels que des saignements après extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales, et cela déjà parfois après une dose unique et quelle que soit la forme d'administration.
- Les lésions gastro-intestinales peuvent être dues à l'inhibition des prostaglandines, comme c'est le cas avec les AINS.
- D'après des études anciennes, l'effet de l'irritation locale gastrique peut être corrigé par la dissolution ou par une forme gastro-résistante. Une protection de la muqueuse gastrique par un IPP est proposée chez les patients à risque (*voir 3.1.*).
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout en cas de maladie de Widal (caractérisée par la triade asthme, polypose nasale et intolérance aux AINS); il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.
- A doses élevées: acouphènes.

- En cas de surdosage aigu (le plus souvent avec des doses supérieures à 10 g chez l'adulte): convulsions, dépression respiratoire avec acidose métabolique, fièvre, confusion et coma.
- (Très) rare: risque possible de syndrome de Reye [*voir Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Doses antiagrégantes plaquettaires** (jusqu'à 300 mg/jour):
    - La prise d'acide acétylsalicylique est possible pendant toute la grossesse.
    - L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg/jour) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie [*voir Folia d'avril 2016*].
    - Il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement.
  - **Doses anti-inflammatoires** (⩾ 500 mg/jour):
    - *Avant 20 semaines de grossesse*: **suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation chronique de doses élevées.** La prise temporaire est probablement sûre.
    - *A partir de 20 semaines de grossesse*: **à déconseiller**: l'utilisation prolongée, à fortes doses a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
    - *3ème trimestre*: **contre-indiqué: prolongation de la grossesse et du travail, fermeture prématurée du canal artériel et atteinte de la fonction rénale.**
    - *Période périnatale*: **risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**
- Allaitement: la prise chronique d'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou anti-inflammatoires est contre-indiquée vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né. La prise ponctuelle d'acide acétylsalicylique ou la prise chronique à visée antiagrégante plaquettaire est possible.

Patients âgés

- Comme chez les personnes plus jeunes, la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée dans le traitement de la fièvre et de la douleur chez les patients âgés (voir la *rubrique "Positionnement"*). De plus, les patients âgés présentent une plus grande sensibilité aux effets indésirables (tels que les complications gastro-intestinales) et interactions de l'acide acétylsalicylique.
- L'ajout, à l'acide acétylsalicylique, d'un IPP permet de réduire la toxicité gastro-intestinale de l'acide acétylsalicylique, avec un effet protecteur partiel sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie. Cette protection gastrique est à envisager chez les patients à risque qui initient un traitement par acide acétylsalicylique: personnes > 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation, et en cas de prise concomitante de corticostéroïdes, d'AINS ou d'un antiagrégant ou anticoagulant. Cette mesure réduit le risque d'ulcères mais elle ne l'annule pas complètement.
- L'acide acétylsalicylique est principalement utilisé dans le cadre de la prévention cardiovasculaire (voir chapitre *2.1.1.1.* rubrique "patients âgés", pour plus d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie (en particulier gastro-intestinale), en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou la vortioxétine, et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool.
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.[35 36]

- Acide acétylsalicylique + AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Acide acétylsalicylique et méthotrexate : risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses en oncologie. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.
- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide.
- Risque décrit de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

8.2.3. Métamizole

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone qui agit comme antipyrétique et qui possède des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Un effet anti-inflammatoire léger est possible.

Positionnement

- Le métamizole a un profil moins intéressant que les autres analgésiques en raison de ses effets indésirables graves potentiels.[37]
- Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et est aussi utilisé pour les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS [*voir Folia de février 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs sévères aiguës ou chroniques lorsque les autres traitements ne sont pas indiqués.
- Fièvre élevée ne répondant pas aux autres traitements.

Contre-indications

- 3ème trimestre de la grossesse.
- Hypotension, instabilité hémodynamique (en cas d'administration intraveineuse).
- Affections hématologiques.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique grave (rarement agranulocytose).
- Réactions allergiques: asthme, réactions anaphylactoïdes voire choc anaphylactique.
- Réactions cutanées sévères, voire syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson.
- Hémorragies gastriques (rares).
- Lésions hépatiques.
- Administration intraveineuse: hypotension et irritation veineuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: **le métamizole ne peut pas être utilisé pendant le 3ème trimestre de la grossesse** (diminution de la fonction rénale et constriction du canal artériel chez l'enfant).

- Allaitement: à déconseiller.

Précautions particulières

- Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et chez la personne âgée : éviter les doses élevées et réduire la posologie en cas d'utilisation prolongée étant donné que la vitesse d'élimination est réduite.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

Posologie

- À partir de 15 ans ou plus (>53 kg): 500 à 1000 mg toutes les 6 à 8 heures (max. 4000 mg par jour).

8.2.4. Associations

Les associations fixes de paracétamol et de codéine ou de tramadol sont reprises avec les opioïdes au point *8.3.2.*.

Positionnement

- En principe, les préparations qui ne contiennent qu'un seul principe actif ont une balance bénéfice/risque plus favorable. Les associations limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.
- L'association de doses élevées de caféine (plus de 100 mg) au paracétamol ou à un AINS pourrait apporter un effet analgésique additif.[38] L'association à base d'aspirine et de caféine n'est plus disponible depuis avril 2023.
- L'association de codéine ou de caféine à l'acide acétylsalicylique ou au paracétamol pourrait favoriser une prise chronique et un abus (*voir 8.3.2.*).[39] Les préparations à base de codéine sont toujours soumises à prescription.
- L'association de paracétamol à de l'ibuprofène peut augmenter le risque d'intoxication liée au paracétamol (*voir 8.2.1.*). Cette association devrait être utilisée sur une période la plus courte possible en raison du risque gastro-intestinal potentiel (dû à l'AINS qu'elle contient), *voir Folia d'octobre 2023*.

Contre-indications

- Concernant l'acide acétylsalicylique, *voir 8.2.2.*.
- Concernant l'ibuprofène, *voir 9.1.1.*.
- Dans le RCP de la plupart des associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications.

Effets indésirables

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La relation entre l'utilisation chronique d'associations analgésiques et l'apparition d'une néphropathie induite par les analgésiques est toujours controversée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*

Interactions

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente

signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation de médicaments à long terme à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

8.3. Opioïdes

On parle d'opiacés pour les molécules (naturelles ou semi-synthétiques) qui sont structurellement apparentées à l'opium (p.ex. la morphine). Les opioïdes (auparavant appelés "analgésiques morphiniques") regroupent toutes les molécules se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau.

Positionnement

- Au moment d'initier un traitement par opioïdes, il est important de fixer, pour chaque individu, des objectifs réalistes pour soulager la douleur et améliorer la capacité fonctionnelle du quotidien. Une évaluation régulière de la balance bénéfice/risque doit être réalisée. Il est nécessaire d'informer préalablement le patient sur les risques d'effets indésirables les plus fréquents tels que les nausées et la constipation ainsi que sur la nécessité du sevrage progressif[22] [concernant le sevrage, *voir Folia de juin 2021*]. Le recours à des opioïdes se fait dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la pathologie sous-jacente.[6]
- *Voir 8.1.* pour la place des opioïdes dans la douleur chronique et dans le traitement de la douleur en soins palliatifs.
- L'usage d'opioïdes en dehors du contexte des soins palliatifs a énormément augmenté au cours des dernières années. Dans certains pays, on parle d'une véritable "crise des opioïdes" en raison de la forte augmentation de la mortalité qui en résulte.
- Les opioïdes peuvent être classés suivant leur pouvoir antalgique:
  - *Opioïdes peu puissants*: codéine, dihydrocodéine, tramadol.
  - *Opioïdes de puissance modérée*: péthidine, tilidine.
  - *Opioïdes puissants*: buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, sufentanil, tapentadol.
- Les opioïdes sont des agonistes au niveau des récepteurs aux opioïdes (surtout μ, κ et δ) et sont aussi classés de la façon suivante:
  - *Agonistes purs*: codéine, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, péthidine, piritramide, sufentanil, tapentadol, tilidine, tramadol.
  - *Agonistes partiels*: buprénorphine.
  - *Agonistes/antagonistes mixtes*: anciennement la pentazocine.
- La plupart du temps, l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes n'a pas de sens. Elle peut même entraîner une diminution de l'effet antalgique lorsque des agonistes purs sont utilisés concomitamment avec des agonistes partiels ou des agonistes/antagonistes mixtes (*voir la rubrique "Interactions"*). La morphine (sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale) peut toutefois être utilisée comme traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par de la morphine à libération prolongée ou par des dispositifs transdermiques à base de buprénorphine.
- En cas d'analgésie insuffisante, en présence d'effets indésirables graves ou de changement de voie d'administration, on peut changer d'opioïde ("rotation des opioïdes").[22] Les tableaux de conversion entre les différents médicaments ne donnent cependant que des informations approximatives et une adaptation individuelle est indispensable. La rotation des opioïdes n'est pas sans risques et, en cas de doute, l'avis d'un expert est utile. Dans *Tableau 8a. et Tableau 8b. dans 8.3.* une liste approximative d'équivalence des opioïdes est mentionnée.
- Il n'existe pas de preuves convaincantes de l'efficacité des opioïdes dans la douleur neuropathique [*voir Folia de juin 2017*].
- Dans la douleur chronique non cancéreuse, la place des opioïdes est très limitée: les opioïdes ne sont probablement pas plus efficaces à long terme que les non-opioïdes et entraînent plus d'effets

indésirables [*voir Folia de septembre 2016 et Folia de février 2018*].[22] Dans ce contexte, une évaluation biopsychosociale approfondie au préalable, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont particulièrement nécessaires afin de ré-évaluer le rapport bénéfice/risque. Il est nécessaire de fixer des objectifs réalistes en début de traitement afin de soulager la douleur et d'améliorer la capacité fonctionnelle dans la vie quotidienne du patient.[22] Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas contrôlée par un traitement opioïde, il convient de vérifier la nécessité de sa poursuite et d'envisager éventuellement un sevrage. Si un opioïde est quand même utilisé, les directives recommandent de limiter la durée du traitement à 3 mois, de limiter la dose à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour, et d'éviter une augmentation de la dose à ⩾ 90 mg.[6] Pour éviter les symptômes de sevrage, il est conseillé d'arrêter progressivement les opioïdes à l'aide de schémas de sevrage [voir aussi les modules e-learning dans notre Auditorium: *"Consommation d'opioïdes et douleur chronique"* et *"Sevrage progressif des opioïdes"*, et *Folia de juin 2021*].

- La codéine est utilisée dans la douleur modérément sévère, en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène (*voir 8.3.2.*), et comme antitussif (*voir 4.2.1.*). Les effets indésirables et le risque de dépendance des opioïdes concernent également la codéine. La codéine est une prodrogue qui est métabolisée dans le foie en morphine. L'association de codéine à l'ibuprofène ou au paracétamol (*voir 8.3.2.*) pourrait favoriser une prise chronique et un abus.[40] Une courte durée de traitement en cas de douleur aiguë diminue probablement ces risques [*voir Folia de mars 2023*].
- Tramadol: les effets antalgiques du tramadol résultent d'un effet à la fois morphinique, noradrénergique et sérotoninergique. Dans l'échelle de la douleur de l'Organisation Mondiale de la Santé (*voir 8.1.*), le tramadol est considéré comme une alternative à la codéine. Le tramadol est de plus en plus souvent prescrit pour soulager la douleur chronique, bien que son efficacité soit très faible et que, comme d'autres opioïdes, il entraîne des effets indésirables importants et une dépendance [*voir Folia de février 2018*].[40]
- Tapentadol: l'effet antalgique du tapentadol résulte à la fois d'un effet morphinique et d'effets noradrénergiques. L'expérience avec le tapentadol est limitée, et on ne connaît pas bien la dose équivalente par rapport à la morphine et aux autres opioïdes.
- La place des opioïdes de puissance modérée est peu étayée. Certains pays, comme par exemple les Etats-Unis et les Pays-Bas, privilégient plutôt de faibles doses d'un opioïde puissant.[40]
- Le fentanyl et la buprénorphine sont disponibles sous forme de dispositifs transdermiques. Ils ont uniquement la douleur chronique comme indication (RCP). L'utilisation de ces systèmes n'est logique qu'en cas de douleur stable, car les concentrations plasmatiques et l'effet ne se modifient que très lentement lors de la mise en place ou du retrait du système transdermique, ou encore lors de son remplacement pour adapter la dose.
- Le sufentanil sublingual a, comme indication dans le RCP, les douleurs modérées à sévères. Il s'agit d'un morphinique puissant dont l'usage est réservé au milieu hospitalier pour une durée très brève (RCP) en raison du risque de dépression respiratoire.
- La méthadone et la buprénorphine peuvent également être indiquées comme traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opiacés (DSM-V), (*voir 10.5.3.*).
  - Pour les préparations magistrales à base de méthadone: *voir 10.5.3.*
- Les opioïdes utilisés spécifiquement dans le cadre de l'anesthésie sont repris au point *18.1.2.*.
- La teinture de Papaver somniferum (teinture d'opium brut) a comme indication dans le RCP, sans études spécifiques, le traitement des diarrhées sévères et réfractaires de l'adulte (*voir 3.6.6.*).

Tableau 8a. Liste d'équivalence approximative des opioïdes oraux (or.), sous-cutanés (s.c.), intramusculaires (i.m.), intraveineux (i.v.) et sublinguaux (subling.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* **et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/02/2025)**

DE	VERS	CONVERSION
Codéine or.	Tramadol or.	Même dose
Codéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de codéine

		or. par 10
Codéine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de codéine or. par 30
Dihydrocodeïne or.	Morphine or.	Divisez la dose de dihydrocodéine or. par 10
Hydromorphone or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose d'hydromorphone or. par 3
Morphine or.	Oxycodone or.	Divisez la dose de morphine or. par 1,5
Morphine or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose de morphine or. par 5
Morphine or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose de morphine or. par 15
Morphine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Buprenorfine subling.	Divisez la dose de morphine or. par 30
Oxycodone or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 3,3
Oxycodone or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 2
Tramadol or.	Morphine or.	Divisez la dose de tramadol or. par 10
Tramadol or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de tramadol or. par 30

Tableau 8b. Liste d'équivalence approximative des opioïdes transdermiques (transderm.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* **et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/02/2025)**

Tableau d'équivalence de la buprénorphine ~ = *correspond à*		
35 µg/h transdermique	**~**	**84 mg/24 h morphine or.**
52,5 µg/h transdermique	**~**	**126 mg/24 h morphine or.**
70 µg/h transdermique	**~**	**168 mg/24 h morphine or.**
Tableau d'équivalence du fentanyl ~ = *correspond à*		
12,5 µg/h transdermique	**~**	**30 mg/24 h morphine or.**
25 µg/h transdermique	**~**	**60 mg/24 h morphine or.**

50 µg/h transdermique	**~**	**120 mg/24 h morphine or.**
75 µg/h transdermique	**~**	**180 mg/24 h morphine or.**
100 µg/h transdermique	**~**	**240 mg/24 h morphine or.**

Indications (synthèse du RCP)

- Douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne suffisent pas.
- Méthadone et buprénorphine: également utilisées comme traitement de substitution en cas de dépendance aux opioïdes (*voir 10.5.3.*).

Contre-indications

- Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma; pression intracrânienne accrue; patients à risque d'iléus paralytique.
- Buprénorphine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Codéine: aussi chez les métaboliseurs ultrarapides au niveau du CYP2D6 (*voir Intro.6.3.*); femmes allaitantes; enfants et adolescents jusqu'à 18 ans en cas d'usage comme analgésique après une tonsillectomie; après une adénoïdectomie dans le cadre d'une apnée du sommeil; sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Hydromorphone: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone: aussi facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Morphine: aussi affection hépatique aiguë (RCP).
- Péthidine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Tapentadol: est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*.
- Tramadol: aussi épilepsie non contrôlée; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Constipation, sans apparition de tolérance à cet effet indésirable.
- Sédation qui se manifeste surtout pendant les premiers jours (avec un impact éventuel sur la sécurité routière ou professionnelle). Une sédation qui se prolonge ou qui réapparaît, de même qu'une dépression respiratoire, doit évoquer un surdosage, un retard dans la métabolisation ou un renforcement de l'effet par interaction avec d'autres médicaments ou l'alcool.
- Euphorie.
- Nausées et vomissements, surtout pendant les premières semaines du traitement ou en cas d'augmentation trop rapide de la dose.
- Hypotension orthostatique.
- Dépression respiratoire, surtout avec les analgésiques puissants.
- Sudation.
- Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.
- Troubles œsophagiens.
- Hyperalgésie induite par les opioïdes: bien démontrée dans la douleur aiguë postopératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique.
- Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, en fonction de la dose et de la durée d'administration; l'effet constipant persiste toutefois. Une augmentation de la dose est nécessaire pour compenser la tolérance.
- Dépendance psychique, allant jusqu'à la toxicomanie.
- Dépendance physique lors d'un traitement prolongé, avec manifestations de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. Ce risque existe avec tous les opioïdes, y compris les opioïdes peu puissants. En cas d'arrêt de traitement, le dosage doit diminuer de manière progressive [*voir Folia de juin 2021*].

- **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).
- Tapentadol: aussi vertiges, céphalées, tremblements, comportement agressif, syndrome serotoninergique; des convulsions ont aussi été observées, surtout chez les patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Tramadol: aussi réactions anaphylactiques, sécheresse de la bouche, vertiges, tremblements, hypoglycémie; aussi convulsions, surtout chez des patients épileptiques ou qui utilisent d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Sufentanil: bradycardie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Les opioïdes sont à déconseiller pendant la grossesse.**
  - **Utilisation chronique durant la grossesse (en particulier au cours du troisième trimestre): risque de symptômes de sevrage (p.ex. pleurs intenses, agitation, trouble de l'alimentation) chez le nouveau-né.**
  - **Utilisation juste avant ou pendant l'accouchement: risque de somnolence et dépression respiratoire chez le nouveau-né.**
  - L'utilisation d'opioïdes pendant la grossesse pourrait être associée à une faible augmentation du risque de troubles neuropsychiatriques chez l'enfant. Ce risque est augmenté lors d'une consommation plus longue, de la prise d'une dose plus élevée ou lors de la prise de plusieurs opioïdes.
  - En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, *voir Folia de décembre 2006 et Folia de juin 2023*.
- Allaitement: l'utilisation d'opioïdes peut être envisagée avec prudence.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la place des opioïdes est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). Les personnes âgées sont néanmoins particulièrement sensibles aux effets indésirables des opioïdes; un traitement doit être instauré avec des doses faibles, ces doses pouvant être ensuite augmentées jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.
- Dans la douleur nociceptive persistante non cancéreuse, le recours aux opioïdes ne doit s'envisager qu'après échec des autres options thérapeutiques (*voir 8.1.* rubrique "Positionnement"). Leur prescription est à réserver aux patients chez lesquels la balance bénéfice/risque est positive, notamment à cause du risque de dépendance et de la sensibilité aux effets indésirables. La durée du traitement et les modalités d'arrêt devraient être envisagées dès la prescription [*voir Folia de juin 2021*].
- En cas d'insuffisance rénale, la dose initiale doit être réduite et/ou les intervalles de dose allongés.
- Chez les patients âgés, les opioïdes peu puissants (codéine, dihydrocodéine, tramadol) n'ont pas de valeur ajoutée comparativement aux opioïdes puissants à faible dose. Ils exposent à des interactions pharmacocinétiques nombreuses, difficiles à gérer, avec risque de surdosage grave et entraineraient chez les personnes âgées fragiles relativement plus d'effets indésirables que les opioïdes puissants.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Diminution de l'effet antalgique des agonistes purs (p.ex. morphine, méthadone) en cas d'ajout d'un agoniste partiel comme la buprénorphine ou d'un antagoniste opioïde.
- Sédation excessive lors de l'association avec d'autres médicaments ayant un effet sédatif (notamment les benzodiazépines) ou avec l'alcool [*voir Folia de janvier 2019*].

- Risque de sédation et dépression respiratoire en association avec la prégabaline ou la gabapentine.
- Fentanyl, méthadone, péthidine et tramadol : risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.
- Buprénorphine, codéine, morphine, oxycodone et tapentadol : risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Tramadol et tapentadol: risque accru de convulsions en cas d'association d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (*voir Intro.6.2.8.*).
- La codéine (prodrogue) et le tramadol sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec entre autres diminution de la conversion en métabolite actif par des inhibiteurs du CYP2D6, avec diminution possible de l'effet antalgique. Le tramadol est aussi un substrat du CYP2B6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le fentanyl est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La morphine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'oxycodone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le sufentanil est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le risque d'abus ou de dépendance avec les opioïdes est plus élevé chez les patients présentant des antécédents de dépendance, notamment à l'alcool. Le risque de dépendance est probablement plus grand avec l'oxycodone, et pourrait l'être aussi avec le fentanyl.
- En cas d'utilisation chronique, les préparations à longue durée d'action sont à préférer; l'utilisation systématique de préparations à courte durée d'action est à éviter, sauf en cas d'accès douloureux paroxystiques.
- L'utilisation d'opioïdes puissants dans les douleurs chroniques chez des patients non cancéreux est très controversée [*voir Folia de septembre 2016*]. Dans ce contexte spécialement, une évaluation biopsychosociale approfondie doit être réalisée au préalable. Un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont nécessaires.
- Certaines études suggèrent que le recours à des opioïdes à longue durée d'action plutôt qu'à courte durée d'action pour des douleurs non cancéreuses provoque plus de surdosages involontaires surtout en début de traitement.[41]
- Aussi bien le myosis que la mydriase sont des signaux d'alarme dans les intoxications. Le myosis indique un surdosage dans une situation aiguë mais peut être absent en cas d'intoxication chez les consommateurs chroniques. En cas de surdosage aigu avec dépression respiratoire sévère et manque d'oxygène, une mydriase peut se produire.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique vu le risque d'un effet plus prononcé.
- La codéine est une prodrogue qui est transformée au niveau du CYP2D6 en morphine. Un effet excessif a été observé chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine [*voir Folia de décembre 2006*]. Par contre, chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population d'origine européenne), l'effet antalgique de la codéine peut être insuffisant.
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation au moyen d'un traitement laxatif [*voir Folia de janvier 2003*]. La méthylnaltrexone (*voir 8.4.*) peut également être utilisée. Dans l'association fixe oxycodone + naloxone (*voir 8.3.2.*), la naloxone est ajoutée afin de lutter contre la constipation induite par l'oxycodone: sa supériorité par rapport à un traitement laxatif classique n'est toutefois pas prouvée.

- Buprénorphine: la buprénorphine est disponible sous différentes formes et à différents dosages. Des cas d'erreurs de prescription et de délivrance ont été rapportés. La plupart du temps cela concernait la buprénorphine sublinguale aux dosages de 200 µg (utilisé dans le traitement de la douleur modérée à sévère) et de 2 mg (utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes), *voir 10.5.3.*. La prudence est donc recommandée en cas de prescription et délivrance de buprénorphine sublinguale.[42] La buprénorphine sublinguale en monopréparation avec pour indication la dépendance aux opioïdes n'est plus commercialisée depuis janvier 2026.
- Dispositifs transdermiques:
  - Il est très important de suivre correctement les modalités pratiques telles que décrites dans le RCP. Des effets indésirables graves ont été rapportés suite à un usage inapproprié, même avec les patchs usagés d'opioïdes, chez des enfants p.ex. [*voir Folia de septembre 2012*]. L'absorption transdermique augmente en cas de fièvre, de transpiration abondante et d'exposition à des sources de chaleur (p.ex. douche, bouillotte). L'effet des dispositifs transdermique est moins contrôlable en raison de leur libération, qui varie en fonction de l'épaisseur de la couche de graisse sous-cutanée, et de leur longue demi-vie d'élimination (jusqu'à 40 heures après le retrait).
  - Les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés selon les RCPs [*voir Folia de septembre 2012 et Folia de décembre 2019*]. Pour les patchs matriciels actuels (tous les patchs de fentanyl et de buprénorphine en Belgique), le découpage ne pose probablement aucun problème, mais des incertitudes subsistent à ce sujet, et cela reste un usage « *off-label* ». En cas de dommage, ils ne peuvent pas être appliqués.
  - Pour les patchs usagés, il est demandé aux patients de les replier fermement en deux de sorte à ce que la face adhésive colle sur elle-même et de les conserver dans leur emballage d'origine. Il est conseillé de les conserver dans un endroit sécurisé (hors de la portée des enfants notamment) et de les ramener en pharmacie afin qu'ils soient éliminés correctement. Cela permet d'éviter tous risques d'accidents et de mésusage.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).

8.3.1. Préparations simples

8.3.2. Associations analgésiques + opioïdes

L'association de paracétamol + codéine + caféine n'est plus commercialisée depuis mars 2025.

Positionnement

- Pour la prise en charge de la douleur, *voir 8.1.*
- Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en terme d'innocuité.
- En cas d'effet insuffisant du paracétamol, de la codéine est parfois associée pendant une courte période à une dose suffisante (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par dose); de telles doses de codéine entraînent toutefois des effets indésirables, surtout chez les personnes âgées (voir la rubrique "*Précautions particulières*").
- La place de l'association ibuprofène + codéine n'est pas claire et son usage devrait être limité dans le temps.
- L'association de codéine, de caféine ou d'autres psychotropes au paracétamol ou à l'ibuprofène, pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.[22]
- Les associations fixes contenant du tramadol/paracétamol et tramadol/dexkétoprofène ont montré, dans quelques études, une antalgie plus efficace par rapport à leurs composants en monothérapie [*voir Folia*

de février 2019].[22] Les composants de ces deux associations ont des demi-vies différentes ce qui influence leur effet antalgique. Selon le RCP, l'association tramadol/dexkétoprofène a comme seule indication le traitement à court terme de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 8.2.1. (pour le paracétamol)*, *8.3. (pour les opioïdes*), *8.4. (pour les antagonistes morphiniques) et 9.1.*
- Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de saignements digestifs, insuffisance cardiaque et rénale dus aux AINS et le risque de constipation, confusion et sédation dues aux opioïdes sont augmentés.
- Contre-indication pour les médicaments contenant de la codéine: insuffisance rénale (RCP).
- Pour certaines associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.

8.3.3. Associations opioïdes + antagoniste opioïde

Positionnement

- L'association d'oxycodone + naloxone a pour objectif, selon le RCP, de contrecarrer la constipation due à l'oxycodone par un effet local de la naloxone. Il n'est cependant pas clair si cela offre un avantage par rapport à un traitement laxatif classique. Cette association est parfois aussi utilisée comme traitement de deuxième intention dans le syndrome des jambes sans repos ("*restless legs syndrome*"); les opioïdes ont un rapport bénéfice/risque discutable dans cette indication [*voir Folia de février 2015*].[43]
- Vu la présence d'un antagoniste opioïde dans cette association, elle n'est pas destinée à être utilisée en même temps qu'un autre opioïde.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 8.3.* et *8.4.*.
- Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de constipation, confusion et sédation dues aux opioïdes est augmenté.

8.4. Antagonistes opioïdes

La naloxone, le nalméfène et la naltrexone sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques.
La méthylnaltrexone et la naldémédine sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes périphériques (PAMORAS), entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales.

Positionnement

- La méthylnaltrexone [*voir Folia de janvier 2015*] et la naldémédine ont comme indication dans le RCP le traitement de la constipation liée aux opioïdes, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet analgésique de l'opioïde. L'efficacité de la méthylnaltrexone et de la naldémédine est limitée et leur supériorité entre elles et par rapport aux laxatifs classiques n'est pas prouvée. La balance bénéfice/risque est controversée en raison, entre autres, de plaintes abdominales très fréquentes.[44]
- Le nalméfène est indiqué dans le RCP dans la réduction de la consommation d'alcool (*voir 10.5.1.*).
- La naloxone (*voir 20.1.1.8.*) peut être utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes.[45]
- La naltrexone (*voir 10.5.3.*) peut être utilisée chez les personnes dépendantes aux opioïdes, après la phase initiale de désintoxication. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de la dépendance à l'alcool pour le

maintien de l'abstinence alcoolique en soutien à la prévention des rechutes (*voir 10.5.1.*).[46] La naltrexone, en association à la bupropione, a la prise en charge de l'obésité comme indication dans le RCP mais le bénéfice/risque de cette association est négatif (*voir 5.2.4.*).

Contre-indications

- Méthylnaltrexone et naldémédine: obstruction ou risque d'obstruction gastro-intestinale.

Effets indésirables

- Méthylnaltrexone: douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges; rarement perforation gastrique ou intestinale.
- Naldémédine: douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique en cas d'association à des opioïdes.
- La naldémédine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Febrile seizure>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/566/prevention (consulté le 2024-01-26)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (consulté le 2024-01-26)
3. **Dynamed**, *Fever in Adults - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/fever-in-adults-approach-to-the-patient#MANAGEMENT (consulté le 2024-01-26)
4. **Narayan Kaajal ; Cooper Simon ; Morphet Julia ; Innes Kelli**, *Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review.*, J Paediatr Child Health, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437025
5. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (consulté le 2024-01-26)
6. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
7. **BNF**, *British National Formulary*, https://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-12-20)
8. **KCE**, *Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires*, https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/guide-de-pratique-clinique-pour-les-douleurs-lombaires-et-radiculaires (consulté le 2024-02-16)
9. **BMJ Best Practice**, *Reactive arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/597/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
10. **BMJ Best Practice**, *Tension-type headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
11. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (consulté le 2024-12-20)
12. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)

13. **BMJ Best Practice**, *Acute Abdominal Pain in Adults - Approach to the Patient>Management>Analgesia*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/acute-abdominal-pain-in-adults-approach-to-the-patient#ANALGESIA (consulté le 2024-01-29)
14. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
15. **Dynamed**, *Sciatica>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/sciatica#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-01-29)
16. **Van Cauwenbergh S.**, *Guide de pratique clinique Prise en charge multimodale de la douleur chronique primaire (DCP)*, WOREL, 2025
17. **Mansoor U. Keen ; Narothama R. Aeddula**, *Analgesic Nephropathy*, 2023, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082145/
18. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Analgesics, Including Ketamine and Opioids>Opioids and Tramadol*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#TOPIC_NDN_X32_2NB (consulté le 2024-01-29)
19. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
20. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767
21. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes > Management > Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/emergingtxs (consulté le 2025-04-25)
22. **Worel**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B"%7D (consulté le 2017-06-29)
23. **BMJ Best Practice**, *Assessment of acute headache in adults> Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/9/differentials (consulté le 2024-01-30)
24. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults (Review)*, 2015, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011681/full
25. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (consulté le 2024-01-30)
26. **Dynamed**, *Pain Management in Palliative Care>Management>Medications>Approach to medication management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/pain-management-in-palliative-care-19#APPROACH_TO_MEDICATION_MANAGEMENT__WHO_PAIN_LADDER (consulté le 2024-02-14)
27. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2024-01-30)
28. **ACHG**, *Guide de pratique clinique - Soins Palliatifs*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1274?searchTerm=palliati (consulté le 2020-07-02)
29. **Ephor**, *Ephor > Geneesmiddelengroep > Opioïden > Tramadol*, https://ephorapp.nl/tabs/home/node/726/type/desktop-folder?type=folder (consulté le 2025-05-07)
30. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#MANAGEMENT (consulté le 2024-02-01)
31. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Overview of Pharmacologic Management>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#GUID-FC1560EA-1463-4A57-AC97-6570B655A459 (consulté le 2024-02-01)
32. **Sheikh Jameela ; Allotey John ; Sobhy Soha ; Plana Maria Nieves ; Martinez-Barros Hilario ; Naidu Harshitha ; Junaid Fatima ; Sofat Reecha ; Mol Ben W ; Kenny Louise C ; Gladstone Melissa ; Teede Helena ; Zamora Javier ; Thangaratinam Shakila**, *Maternal paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder in offspring:*

umbrella review of systematic reviews, BMJ, 2025, https://www.bmj.com/content/bmj/391/bmj-2025-088141.full.pdf
33. **Luo Shan ; Gong Qiaowa ; Ai Yujie ; Zhang Jiayue ; Chan Linda ; Wong William Chi Wai ; Ip Patrick ; Chan Esther Wai Yin ; Tanuseputro Peter ; Wong Ian Chi Kei ; Wan Eric Yuk Fai**, *Prenatal Acetaminophen (Paracetamol) Use and the Risk of Autism and/or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Sibling-Matched Cohorts*, JAMA Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2026.2215| https://watermark02.silverchair.com/jamainternal_luo_2026_oi_260035_1782242467.52942.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggNUBgkqhkiG9w0BBwagggNFMIIDQQIBADCCAzoGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMRkLcEMn0j9tjcegKAgEQgIIDC9gSDN9hGjgSahEOCJO4-y2rF6DYSJW5P7HeSkZkMCT42FuyNWm2n-jzWboFhW064Kjhn_KiqegAbQNOl0iv-X4k-hEQRS5opWTPwhMutZnutSZ4IC9c3vSPyNU8OvYUh0RigPfSJB_vKEwQhrrDSiaBkVphqqp6EnakGqL68Eh4An8hrFmcdUCBsvVJy6uxCkpPQOKmVai-6TcqSqmQSTwVt2me_MSxBVDt23v3nKVcPJ28RFE96etveYPHKEwCWCR-_4lPRpBHq7rdqV4e5Qx6DvFEGaiIqW7vOW-oy0m5yKRmDzUl4cBPKy15U7wnjcF53ZJfd-YnRy_PpJ-byC4Jt-27K2jEKjHzncCq6juY7_62c0nCR9RFVv90j4yLZo-Z25f25A9YadXWafKnM7lHAcj9lRIzblqvDm9ccZfcsJxvlqCCnUKGwqowYE0s7YuN2jLV2BWwDeOjl17iov-qdMDvhCsBfeajAxY0OGR5nvaAMcQ5JvXBGq_yDN5P3CieLfml2u-_I1MuC27h9fCIS9jxHDx0hl8aWvLb5c-6VPKaC-uwoHFX0J6fTHYT0_qYNulRqM8U6AGLp2asbQue3gCsVk9eSabXLQ7yww9kHy9RRpyuA_KRBMPzU5f0x9TQBQmhHHA2UE9Ia_ZkjiTYsR9nXtAWm1SP-pEVUCcd3MHS-WgIxYWs-W-g9vgdhFXUWzDpfWMECbqGrEj960IIEsoTjUCGTe_1CYnrsbxsjsjvMuqSYy8rhuKmG4HTqjAU8XD2NFbfYHSLzPTeFz2ofbz9jwTLoRkPoSRG1hbwbh6jQXlv6aw8hm7nf30N7qKWVyuP7Sab7vo-tRYOuu3t9souf5z72nsLxkIC1J568oljGes-yNdnDuhEsn4Lzjp7biHQViMD0UymlRxq3m9bZYfomggvuhUqSADAeMNdAExMu9ky300RJRR9KwZ5z5yMyU9Hc_LaHHA1tMbtHZBeYM3GhiEmWlq5h79S6tkslOjfWOZrGuE1fEHeASfH0yIP2Gzv15fAhxe
34. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (consulté le 2024-02-01)
35. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
36. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
37. **Dynamed**, *Management of Acute Perioperative Pain>Perioperative Analgesic Medications>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-acute-perioperative-pain#GUID-9A23D309-D91D-476E-BEFC-2F0702281ADF (consulté le 2024-02-01)
38. **Preston C.L. editor**, *Stockley's drug interactions*, https://www.medicinescomplete.com/ (consulté le 2024-12-20)
39. **Henrard G. ; Cordyn S. ; Chaspierre A.**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, 2017, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239
40. **Worel**, *Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B%22%7D (consulté le 2017-06-29)
41. **Miller M. ; Barber C. W. ; Leatherman S. ; Fonda J. ; Hermos J. A. ; Cho K. ; Gagnon D. R.**, *Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy*, JAMA Intern Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686208|http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/933657/ioi140148.pdf
42. **Canning M. ; Suckling B. ; Varitimos M.**, *Risks associated with sublingual buprenorphine prescribing, dispensing and administration*, Australian Prescriber, 2025, https://australianprescriber.tg.org.au/articles/risks-associated-with-sublingual-buprenorphine-

prescribing-dispensing-and-administration.html
43. **Dynamed**, *Restless Legs Syndrome (RLS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/restless-legs-syndrome-rls (consulté le 204-02-01)
44. **BMJ Best Practice**, *Constipation* > *Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm
45. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder* > *Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach
46. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder* > *Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/treatment-algorithm

9. Pathologies ostéo-articulaires

9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
9.2. Arthrite chronique
9.3. Goutte
9.4. Arthrose
9.5. Ostéoporose et maladie de Paget
9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont un effet inhibiteur sur les enzymes cyclo-oxygénases (COX): la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), qui joue un rôle dans la formation des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, et la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), qui intervient notamment dans la synthèse des prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique.
Le kétoprofène oral n'est plus commercialisé depuis octobre 2025.

Positionnement

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques (*voir 8.1.*), anti-inflammatoires, et aussi antiagrégantes pour certains AINS non sélectifs.
- Bien que l'acide acétylsalicylique, discuté dans un autre chapitre (*voir 8.2.2.*), exerce aussi un effet anti-inflammatoire, la dénomination "médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens" est dans la plupart des sources réservée aux médicaments mentionnés dans ce chapitre-ci.
- Vu les effets indésirables fréquents des AINS (voir *rubrique "Effets indésirables"*) une évaluation du rapport bénéfice/risque est importante pour chaque utilisation.
- Les AINS sont généralement classés en deux groupes, les AINS non sélectifs (ns-NSAID) et les inhibiteurs sélectifs de COX-2, également appelés AINS COX-2 sélectifs ou COXIBS (célécoxib, étoricoxib, et parécoxib), bien que la sélectivité ne soit pas absolue.
- Les AINS COX-2 sélectifs exercent un effet anti-inflammatoire comparable à celui des AINS non sélectifs. Ils induisent moins fréquemment des symptômes de dyspepsie et le risque de complications gastro-intestinales sévères est un peu moins élevé qu'avec la plupart des AINS non sélectifs, mais ils entraînent probablement une augmentation plus importante du risque de problèmes cardio-vasculaires (*voir rubrique "Effets indésirables"*).
- Bien que les AINS non sélectifs inhibent l'agrégation plaquettaire de manière variable, seul l'acide acétylsalicylique (à faible dose) a un effet favorable prouvé dans la prévention cardio-vasculaire. Les AINS COX-2 sélectifs n'ont pas d'effet antiagrégant plaquettaire cliniquement significatif.[1]
- Fièvre:
  - L'ibuprofène à faible dose a comme indication dans le RCP la fièvre chez l'adulte et l'enfant[2] ; le naproxène à faible dose a uniquement la fièvre chez l'adulte comme indication dans le RCP.
  - Les AINS ont un profil bénéfice/risque défavorable chez l'enfant ou la personne âgée atteinte de déshydratation, de diarrhée ou d'insuffisance rénale.[2 3]
  - En cas de varicelle, les AINS sont à éviter car ils entrainent un risque de surinfection (voir *rubrique "Effets indésirables"* et *Folia de juillet 2020*).[4]
  - Le paracétamol a pratiquement la même efficacité[5] et un meilleur profil d'innocuité que les AINS dans le traitement de la fièvre (*voir 8.2.*).
- Douleur:
  - Les AINS à usage local (*voir 9.1.2.1.*) sont utilisés dans le traitement symptomatique de certaines affections ostéoarticulaires chroniques ou de traumatismes. En cas d'arthrose du genou ou de la

main, leur efficacité est souvent comparable à celle des AINS par voie orale. Leur risque d'effets indésirables est nettement moins grand. Néanmoins, des effets systémiques peuvent survenir, notamment en cas d'application sur une large surface cutanée ou en cas de fonction rénale diminuée. Des effets indésirables locaux sont possibles.[6]

- L'administration parentérale d'AINS n'a pas de supériorité prouvée sur l'administration orale. Elle a une place documentée dans la prise en charge de la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique. La voie parentérale ne permet pas d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux graves.
- Il n'existe pas d'études bien documentées ayant comparé l'effet analgésique ou anti-inflammatoire des différents AINS à usage oral, ou des différents AINS à usage local.
- L'association d'un opioïde à un AINS (*voir 8.3.2.*) peut entrainer une dépendance et un abus. Les associations fixes n'ont pas de plus-value prouvée.
- L'association fixe de paracétamol à un AINS (*voir 8.2.4.*) peut augmenter le risque de surdosage du paracétamol, les utilisateurs n'étant pas toujours conscients de la prise de paracétamol.

9.1.1. AINS à usage systémique

Le kétoprofène oral n'est plus commercialisé depuis octobre 2025.

Indications (synthèse du RCP)

- Pathologies inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, arthrose.
- Rhumatismes des tissus mous, p.ex. bursite, tendinite, synovite, ténosynovite.
- Douleurs et/ou inflammations, p.ex. dysménorrhée primaire, crise de migraine avec ou sans aura, coliques néphrétiques ou biliaires, crise de goutte aigüe.
- Œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires, p. ex. après chirurgie dentaire ou orthopédique.
- Fièvre: ibuprofène à faible dose chez l'adulte et l'enfant; naproxène à faible dose chez l'adulte (*voir 8.1.*).

Contre-indications

- **Grossesse:** déconseillés pendant le 2ème trimestre **et contre-indiqués pendant le 3ème trimestre** (voir rubrique *"Grossesse et allaitement"*)
- Ulcère gastro-duodénal actif.
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS.
- Colite ulcéreuse ou maladie de Crohn actives.
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines.
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique: elle figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des AINS utilisés par voie systémique. Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", les AINS sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- AINS COX-2 sélectifs, acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée (≥2400mg/jour): aussi coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique.
- Étoricoxib: aussi hypertension non contrôlée.
- Parécoxib et célécoxib: antécédents d'allergie aux sulfamidés.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux et ulcères.
  - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux sévères, parfois sans

symptômes préalables.
    - Le risque de complications gastro-intestinales dépend du type d'AINS mais également de sa dose, de l'âge du patient (>60 ans), et de la présence ou non d'antécédents d'ulcères.[7]
    - La question de savoir dans quelle mesure ce risque varie d'un AINS à un autre reste l'objet de discussions. Les différents oxicams (*voir 9.1.1.3.*) et le kétorolac présenteraient un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux et de complications d'ulcères telles que hémorragie et perforation. Avec l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs, le risque d'ulcère et de complications d'ulcère serait plus faible qu'avec les autres AINS.
    - Ces lésions gastro-intestinales surviennent peu importe la voie d'administration des AINS, même par voie parentérale et rectale.
    - L'ajout, à un AINS, d'un IPP ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS, sans éliminer ce risque. Un effet protecteur partiel sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie a été démontré (*voir 3.1.*).
- Infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [*voir Folia de septembre 2014*, *Folia de juin 2015 et Folia de novembre 2015*].
    - Ce risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac. Le naproxène et de faibles doses d'ibuprofène semblent avoir le moins de risque cardio-vasculaire. Ce risque ne peut être exclu pour aucun AINS.
    - Ce risque est vraisemblablement dose-dépendant.
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique et augmentation du risque d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Élévation de la pression artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë:
    - Adulte: surtout en cas de situations à risque: déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans. La prudence est de mise même pour les adultes en bonne santé faisant des efforts physiques importants [*voir Folia d'août 2020*].
    - Personnes âgées: aussi en cas de diarrhée (voir *rubrique "Patients âgés"*).
    - Enfant: insuffisance rénale aiguë surtout en cas de déshydratation (fièvre ou diarrhée) ou avec des doses élevées.
- Rare: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
- Hémorragies, troubles hématologiques.
- Réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angiœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique ou avec un autre AINS.
- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale ou ceux traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA, des sartans ou de l'héparine (en ce qui concerne l'hyperkaliémie, *voir Intro.6.2.7.*).
- Diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage prolongé.
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques et indoliques.
- Hépatotoxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques.
- Apparition et aggravation de diverses affections cutanées, allant jusqu'aux syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec les oxicams).
- Masquage des symptômes d'une infection sous-jacente (fièvre, douleur) et sous-estimation de sa gravité, notamment dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise communautaire ou de complications bactériennes de la varicelle [*voir Folia de juillet 2020*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Premier trimestre:
    - En cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles, **le risque de malformations semble être très faible.**
    - Risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité.
    - Le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène, qui bénéficient d'un long recul d'utilisation, sont le premier choix parmi les AINS.
  - Deuxième (et troisième) trimestre:
    - **Les AINS sont déconseillés.**
    - L'utilisation prolongée, à fortes doses, à partir de 20 semaines de gestation, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
  - Troisième trimestre:
    - Les AINS sont **contre-indiqués**.
    - Risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, et d'hypertension artérielle pulmonaire.
    - Risque d'insuffisance rénale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal (même en cas de traitement de courte durée).
  - Dans de rares cas de polyarthrite rhumatoïde ou spondyloarthrite, une utilisation prolongée ou à fortes doses peut s'avérer nécessaire. Une surveillance surveillance étroite ou la recherche d'alternatives (corticostéroïdes, anti-TNFs) s'imposent dans ces cas-là, surtout à partir de 20 semaines de grossesse.
  - Diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique.
  - L'association diclofénac + misoprostol (*voir 9.1.1.6.*) est **contre-indiquée** pendant toute la durée de la grossesse.
- Allaitement
  - Ibuprofène et diclofénac : aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant avec l'ibuprofène et le diclofénac jusqu'à présent, alors que ces deux molécules bénéficient d'un long recul d'utilisation. Leur utilisation est donc possible et ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement.
  - Le naproxène passe dans le lait maternel et peut s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Cependant, il est peu probable qu'une utilisation occasionnelle entraine des effets indésirables. Son utilisation pendant une courte durée est peu documentée mais probablement sûre.
  - Le piroxicam passe dans le lait maternel et peut s'accumuler chez l'enfant en raison de sa longue demi-vie. Le manque de données quant à son utilisation encourage à utiliser un autre AINS durant l'allaitement.
  - Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés.

Patients âgés

Vu les effets indésirables fréquents des AINS une évaluation risque-bénéfice est importante pour chaque utilisation. Ceci vaut encore plus chez la personne âgée:

- Les AINS ont un profil bénéfice/risque défavorable chez la personne âgée atteinte de déshydratation, de diarrhée ou d'insuffisance rénale.
- Les AINS provoquent plus d'effets indésirables, en particulier, gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux chez les personnes âgées que dans les autres populations.[8] Au-delà de 80 ans, le risque de complications gastro-intestinales sévères est environ dix fois supérieur à celui de personnes âgées de moins de 50 ans.
- Chez les personnes âgées, tous les AINS (sélectifs ou non) peuvent provoquer des événements cardiovasculaires thromboemboliques artériels ou une insuffisance cardiaque, même en l'absence de

facteur de risque cardiovasculaire.

- Les AINS doivent donc être utilisés avec prudence, pendant la période la plus courte possible et à la dose la plus faible possible. L'ajout, à un AINS, d'un IPP ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur partiel sur les complications ulcéreuses (telles que perforation ou hémorragie). Cette protection gastrique est à envisager chez les patients à risque qui initient un traitement par AINS: personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation, et en cas de prise concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique ou d'un autre antiagrégant ou anticoagulant. Ces mesures réduisent le risque d'ulcères mais elles ne l'annulent pas complètement.
- En cas d'efficacité antalgique insuffisante d'un AINS pris per os, il est important de noter que l'augmentation de la dose n'accroît pas nécessairement l'effet analgésique mais bien le risque d'effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées.
- Les coxibs sont les AINS qui ont été le plus étudiés chez les patients âgés. Leur efficacité est similaire aux autres AINS. Il n'y a donc pas lieu de les prescrire plutôt qu'un AINS non sélectif chez la personne âgée. Ils induisent moins fréquemment des symptômes de dyspepsie et le risque de complications gastro-intestinales sévères est un peu moins élevé qu'avec la plupart des AINS non sélectifs, mais ils entraînent probablement une augmentation plus importante du risque de problèmes cardio-vasculaires (voir rubrique *"Effets indésirables"*). Il est préférable d'opter pour un AINS à usage local ou un AINS à courte demi-vie, comme par exemple l'ibuprofène (demi-vie de 2 heures). Les oxicams ont une longue demi-vie (entre 35 et 70 heures pour le piroxicam).
- Pour des raisons de balance bénéfice-risque chez la personne âgée, le paracétamol est généralement préféré aux AINS comme traitement de la douleur en première intention.
- Chez les personnes âgées, comme pour les autres patients, en cas de douleurs chroniques, le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale et s'intègre dans une approche pluridisciplinaire.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) ou de consommation chronique ou excessive d'alcool.
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faibles doses, le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue.[9 10]
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), ou de certains antidépresseurs (IRSS, IRSN, vortioxétine) [*voir Folia d'avril 2024*]. Lors de l'utilisation concomitante d'un antagoniste de la vitamine K, le piroxicam augmente plus le risque d'hémorragie que les autres AINS.
- Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine.
- Augmentation du risque d'effets indésirables du méthotrexate utilisé à des doses oncologiques (>25 mg par semaine).
- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine en cas d'association.
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs.
- Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines.
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque encore accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas

d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans, surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique (par exemple diarrhée aiguë), et certainement en cas de traitement concomitant avec un AINS et un diurétique, simultanément avec un IECA ou un sartan.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone.
- Augmentation de la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le méloxicam, le naproxène et le piroxicam sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'ibuprofène est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Vu leurs effets indésirables, les AINS ne devraient être utilisés qu'en cas de rapport bénéfice/risque favorable. En effet, un médicament avec moins d'effets indésirables est souvent suffisant dans de nombreuses situations (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre). Pour les personnes souffrant d'une forme d'arthrite chronique périphérique, un traitement de fond efficace limite la nécessité d'utiliser des AINS.
- Les effets indésirables des AINS sont plus fréquemment observés chez les personnes âgées et ont souvent une issue plus défavorable dans cette tranche d'âge (voir *rubrique "Patients âgés"*). L'indication doit être correctement posée; et la posologie ainsi que la durée de traitement devraient être limitées autant que possible. Si un AINS est indiqué chez la personne âgée, il est donc préférable d'opter pour un AINS à usage local ou un AINS à courte demi-vie, comme par exemple l'ibuprofène (demi-vie de 2 heures). Les oxicams ont une longue demi-vie (entre 35 et 70 heures pour le piroxicam).
- L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications d'ulcères telles que perforation ou hémorragie. Une telle association est recommandée chez les patients à risque: personnes > 65 ans, avec des comorbidités, ou avec des antécédents d'ulcère peptique (et certainement des ulcères hémorragiques ou perforés), et en cas de prise concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique ou d'un autre antiagrégant ou anticoagulant. Ces mesures réduisent le risque d'ulcères mais elles ne l'annulent pas complètement.
- Vu que le risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS, la prudence s'impose chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (*voir la rubrique "Contre-indications"*), et les patients atteints d'hypertension et à haut risque cardio-vasculaire.
- Chez les enfants fébriles ou douloureux atteints de déshydratation (en cas de diarrhée p.ex.), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène, vu le risque d'insuffisance rénale aigüe [*voir Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018*]. Une bonne hydratation est donc particulièrement importante chez l'enfant déshydraté prenant de l'ibuprofène.
- Chez l'adulte aussi, lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) de plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'AINS pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables et ceux prenant un diurétique, un IECA ou un sartan.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients sous régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments riches en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

9.1.1.1. Dérivés arylacétiques

9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques

9.1.1.3. Oxicams

9.1.1.4. AINS COX-2 sélectifs

9.1.1.5. Nabumétone

9.1.1.6. Associations d'un AINS avec un protecteur de la muqueuse gastrique

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- Des associations fixes d'un AINS avec le misoprostol (un analogue des prostaglandines, *voir 3.1.1.3. et 6.4.1.*), ou avec l'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons, *voir 3.1.1.2.*), sont utilisées chez les patients à haut risque de complications gastro-intestinales liées aux AINS. Le bénéfice de ces associations fixes versus celui des deux produits pris séparément n'est pas établi.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

- Ceux des AINS (*voir 9.1.*) et du misoprostol (surtout de la diarrhée, *voir 3.1.1.3.*) ou des IPP (*voir 3.1.1.2.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: misoprostol: risque d'avortement et suspicion de tératogénicité. Cette association est **contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse**.
- Allaitement: misoprostol: diarrhée chez le nouveau-né.

9.1.2. Anti-inflammatoires à usage local

9.1.2.1. AINS à usage local

Positionnement

- *Voir 9.1.*
- Il n'est pas clair s'il existe des différences d'efficacité cliniquement significatives entre les AINS à usage local.
- En cas d'arthrose du genou ou de la main, ils sont probablement plus efficaces que les AINS par voie orale.[11]
- Leur risque d'effets indésirables est nettement moins grand. Néanmoins, des effets systémiques peuvent survenir, notamment en cas d'application sur une large surface cutanée ou en cas de fonction rénale diminuée. Des effets indésirables locaux sont également possibles.

Contre-indications

- **Grossesse: contre-indiqués à partir du 3ème trimestre** (voir rubrique *"Grossesse et allaitement"*).
- Réaction d'hypersensibilité locale ou systémique au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Kétoprofène en usage local: exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

- Irritation cutanée.
- Réactions allergiques.
- Étofénamate et surtout kétoprofène [*voir Folia de juillet 2011*]: allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante, réactions photo-allergiques aussi possibles en dehors du site d'application.
- Effets indésirables systémiques possibles (*voir 9.1.1.*).

Grossesse et allaitement

- Les AINS à usage local sont déconseillés à partir du 2ème trimestre **et contre-indiqués pendant le 3ème trimestre de la grossesse** (*voir 9.1.1.*).

Patients âgés

- Chez la personne âgée, il est préférable, dans la mesure du possible, d'opter pour un AINS à usage local, en raison du risque nettement moins élevé d'effets indésirables systémiques.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités): en cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].
- Les effets indésirables systémiques des AINS à usage local sont rares. Cependant, la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale (*voir 9.1.*) et en cas de traitement prolongé sur de larges surfaces.

9.1.2.2. Autres préparations anti-inflammatoires à usage local

Positionnement

- L'efficacité de ces produits n'est pas prouvée, et les associations entraînent plus d'effets indésirables que les monopréparations d'AINS.

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.
- Réactions allergiques: surtout avec la méphénésine et l'huile de térébenthine.

9.2. Arthrite chronique

Positionnement

- Il s'agit des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des spondyloarthropathies (e.a. spondylarthrite ankylosante), arthrite psoriasique, arthrite associée aux maladies inflammatoires de l'intestin), de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite associée au lupus érythémateux disséminé ou d'autres rhumatismes inflammatoires systémiques.
- Voir aussi "Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde: ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien" [*voir Folia d'octobre 2020*].
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur différents types de médicaments, administrés soit simultanément soit successivement, et souvent au long cours:
  - Les inducteurs de rémission pour le traitement de fond ou *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD).
  - Les corticostéroïdes (CS).

    - Les analgésiques et les AINS.[12]
- Les traitements de fond (DMARD) sont répartis en trois catégories:
    - Les traitements de fond conventionnels ou conventional synthetic DMARD (csDMARD):
        - méthotrexate à faibles doses (*voir 9.2.1.*)
        - léflunomide (*voir 9.2.3.*)
        - sulfasalazine (*voir 3.7.2.*)
        - hydroxychloroquine (*voir 9.2.2.*)
    - Les traitements de fond biologiques ou *biological* DMARD (bDMARD).
    - Les traitements de fond de synthèse ciblés ou *targeted synthetic* DMARD (tsDMARD).
- Dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé, un traitement de fond (csDMARD), de préférence le méthotrexate, est instauré.[12] L'objectif étant une rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie.
- Certaines sources recommandent des CS comme thérapie de transition ("*bridging therapy*") en attendant que le traitement de fond conventionnel soit pleinement efficace.[13] La corticothérapie doit toutefois être diminuée et arrêtée dès que possible, de préférence dans les trois mois suivant son instauration.[14]
- Le méthotrexate (MTX):
    - Le MTX en monothérapie (par voie orale, 1x/semaine) est le traitement de fond conventionnel, sauf en présence de contre-indications[13], telles qu'une insuffisance rénale sévère.
    - L'effet se développe progressivement sur 8 à 12 semaines.[15]
    - En cas d'intolérance gastro-intestinale avec la forme orale, l'administration parentérale (voie sous-cutanée ou voie intra-musculaire) peut être une option.
    - Une supplémentation en acide folique est recommandée afin de réduire le risque d'effets indésirables du méthotrexate [*voir Folia d'octobre 2021*], sans affecter l'effet antirhumatismal du méthotrexate.[15] Elle peut être administrée sous forme d'une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate, ou d'une dose quotidienne de 1 mg. Certaines sources conseillent de ne pas prendre d'acide folique le jour de la prise du méthotrexate mais cela n'est pas basé sur des preuves cliniques et pourrait perturber le patient.
    - Le MTX améliore la réponse clinique des autres traitements de fond lorsqu'il est utilisé en thérapie combinée d'une arthrite rhumatoïde.[16]
- Le léflunomide, la sulfasalazine, et l'hydroxychloroquine ont comme indication dans le RCP la polyarthrite rhumatoïde. Leur place y est limitée dans le cas où le méthotrexate est contre-indiqué ou en cas d'intolérance [*voir Folia d'octobre 2020*]. Le léflunomide et la sulfasalazine ont plus d'effet sur les changements structurels par rapport à l'hydroxychloroquine.[16]
    - Le léflunomide (*voir 9.2.3.*) a aussi comme indication dans le RCP l'arthrite psoriasique. Il est surtout utilisé en cas d'échec ou de contre-indication au méthotrexate[16 13]. Son recul d'utilisation est moins important. Un suivi clinique et biologique s'impose [*voir Folia d'octobre 2020*].
    - La sulfasalazine (*voir 3.7.2.*) est surtout utilisée en association ou comme alternative au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.[13] Elle est également utilisée pour le traitement des manifestations périphériques de la spondylarthrite axiale mais son efficacité n'est pas étayée par des preuves probantes.[17]
    - L'hydroxychloroquine, un antipaludéen (*voir 9.2.2.*), a aussi comme indication dans le RCP le lupus érythémateux disséminé[18] et d'autres maladies systémiques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, où elle est généralement utilisée en association, son rapport bénéfice-risque n'est pas favorable[13].
- Si l'effet du méthotrexate ou d'un autre traitement de fond conventionnel est insuffisant (objectif non atteint à 6 mois), une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien l'ajout d'un bDMARD ou tsDMARD, sont les options possibles (mais pas toujours remboursées) [*voir Folia d'octobre 2020*].[13] Les autres options sont:
    - l'aprémilast n'a pas l'indication de la polyarthrite rhumatoïde mais a seulement l'arthrite psoriasique comme indication.
    - ou des *biological* DMARD:

- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'abatacept (*voir 12.3.2.7.1.*)
- le bimékizumab, l'ixékizumab et le sécukinumab (*voir 12.3.2.2.7.*)
- le rituximab (*voir 13.2.1.*)
- le tocilizumab et le sarilumab (*voir 12.3.2.2.4.*)
- l'anakinra (*voir 12.3.2.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.5.*)
- le bélimumab (*voir 12.3.2.7.4.*)
- Le guselkumab et le risankizumab (*voir 12.3.2.2.8.*).

- ou des *targeted* DMARD du type inhibiteur Janus kinases (JAK):
  - le baricitinib, le filgotinib, le tofacitinib, l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*).

- La ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*) et l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*) ont comme indication dans le RCP la prise en charge de diverses maladies systémiques[19] dont celle de la polyarthrite rhumatoïde sévère[20]. En raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de la ciclosporine et du manque d'études suffisantes avec l'azathioprine dans la polyarthrite rhumatoïde, leur place est limitée.
- Le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens[13] et les analgésiques non-opioïdes (et exceptionnellement des opioïdes[21]). Leur prise chronique est à limiter autant que possible. Optimiser le traitement de fond peut réduire le besoin d'analgésiques.
- Dans la spondylarthrite axiale, les AINS, en combinaison avec un programme d'exercices physiques, sont l'option la mieux documentée.[22] L'upadacitinib et le tofacitinib sont des inhibiteurs de la protéine-kinase (*voir 12.3.2.5.*) qui ont comme indication dans le RCP le traitement de certaines formes de spondylarthrite ankylosante, mais les données sont limitées.[23]
- Le tofacitinib et le baricitinib (*voir 12.3.2.5.*) ont comme indication dans le RCP certaines formes d'arthrites juvéniles idiopathiques réfractaires au traitement par csDMARD et bDMARD.
- Ce chapitre ne reprend que le méthotrexate (à faibles doses), l'hydroxychloroquine et le léflunomide.

9.2.1. Méthotrexate (à faibles doses)

Le méthotrexate est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ou csDMARD*) avec diverses propriétés immunosuppressives.

Positionnement

- *Voir 9.2.*
- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé à faibles doses (jusqu'à maximum 25 mg par semaine) dans la polyarthrite rhumatoïde[13] et l'arthrite psoriasique[24]. Il est également utilisé dans les cas graves d'affections inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7.*) et dans le psoriasis (*voir 15.8.*) et dans certaines maladies systémiques[15].
- À doses élevées, il est utilisé comme antitumoral[15] et en cas de grossesse extra-utérine[25] (*voir 13.1.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

Les indications suivantes concernent le méthotrexate à faibles doses:

- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère.
- Arthrite psoriasique sévère.
- Formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez les patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines.
- Psoriasis sévère et généralisé, et plus particulièrement le psoriasis en plaques.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

- Hypoplasie médullaire.
- Infections graves telles que tuberculose ou infection par le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Dépendance à l'alcool, maladies hépatiques consécutives à l'abus d'alcool ou autres affections hépatiques chroniques;
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Lorsque le méthotrexate est administré à faibles doses, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, certains effets indésirables (p.ex. atteinte hépatique ou rénale aiguë) sont moins fréquents que lorsqu'il est administré à fortes doses, comme en oncologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la durée du traitement est cependant beaucoup plus longue, ce qui peut, suite à l'exposition chronique, donner lieu à des effets indésirables parfois graves mais très rares (p.ex. atteinte hépatique chronique, dépression médullaire, toxicité pulmonaire, neurotoxicité, événements thromboemboliques, choc anaphylactique et syndrome de Stevens-Johnson).
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Dyspepsie, perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées et vomissements.
- Chute des cheveux.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.
- Risque majoré de cancer cutané [*voir Folia d'août 2021*].
- Photosensibilité.
- Ulcérations cutanées: signe de surdosage.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Le méthotrexate est **contre-indiqué** chez la femme pendant toute la durée de la grossesse, y compris aux faibles doses (risque d'anomalies congénitales et d'intelligence réduite). Une **contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement et pendant six mois après son arrêt.**
  - Les données sont rassurantes en ce qui concerne la tératogénicité sur les spermatozoïdes à la suite d'une exposition paternelle. Le RCP mentionne par prudence d'éviter toute conception pendant la durée du traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement de l'homme [*voir Folia de mai 2024*].
- **Allaitement:** le méthotrexate à faibles doses est **contre-indiqué** pendant la période d'allaitement (passage limité dans le lait, mais le méthotrexate reste longtemps présent dans l'organisme, en particulier chez le nouveau-né).

Interactions

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprime (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (en particulier à fortes doses) en cas d'association à des AINS et à l'acide acétylsalicylique (surtout à la dose analgésique). Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très limité avec de faibles doses.
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante avec un IPP.
- Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

Précautions particulières

- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et des tests hépatiques sont nécessaires.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis sévère, la dose est administrée **un jour par semaine**. Des effets indésirables graves ont été décrits suite à la prise quotidienne de la dose hebdomadaire [*voir Folia d'avril 2020*].
- Pour limiter la toxicité du méthotrexate une supplémentation en acide folique est recommandée. Elle n'affecte pas l'effet antirhumatismal du méthotrexate Elle peut être administrée sous forme d'une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate, ou d'une dose quotidienne de 1 mg. Certaines sources conseillent de ne pas prendre d'acide folique le jour de la prise du méthotrexate mais cela n'est pas basé sur des preuves cliniques et pourrait perturber le patient.

9.2.2. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ou csDMARD*).

Positionnement

- *Voir 9.2.*
- L'hydroxychloroquine a été proposée, en usage *off-label*, et sans preuve d'efficacité, dans la prévention et le traitement de la COVID-19 [*voir Folia de septembre 2020* et *Folia de novembre 2020*].
- La place de l'hydroxychloroquine dans la prophylaxie du paludisme est très limitée en raison de la résistance croissante.

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, photodermatoses et certaines maladies rhumatismales systémiques.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Rétinopathie.
- Insuffisance hépatique grave (RCP).

Effets indésirables

- Troubles digestifs.
- Prurit, urticaire, réactions anaphylactiques.
- Troubles passagers de l'accommodation, atteinte réversible de la cornée et rétinopathie pouvant entraîner une cécité irréversible en cas d'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine [*voir Folia de septembre 2022*].
- Céphalées, insomnie, convulsions et neuropathie périphérique.
- Photosensibilisation en cas d'utilisation prolongée (rare).
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (rare).
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données d'utilisation de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Le rapport bénéfice/risque peut être favorable chez les femmes dont le lupus érythémateux

systémique est bien contrôlé. Poursuivie pendant la grossesse, l'hydroxychloroquine réduit le risque de réactivation du lupus et peut-être aussi le risque de lupus néonatal avec bloc auriculo-ventriculaire.[26]

- Allaitement
  - Les données d'utilisation de l'hydroxychloroquine pendant l'allaitement sont rassurantes (pas de signal d' effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- Examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement et ensuite annuellement selon le RCP vu que le risque de rétinopathie augmente avec la dose cumulée.
- Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline ou d'autres agents hypoglycémiants: un ajustement posologique de l'agent hypoglycémiant peut être nécessaire.
- Prudence en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique.

9.2.3. Léflunomide

Le léflunomide est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ou csDMARD*) avec diverses propriétés immunosuppressives.

Positionnement

- *Voir 9.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde après échec du méthotrexate ou de la sulfasalazine.
- Arthrite psoriasique.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement**.
- Immunodéficience sévère, infection sévère.
- Insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement.
- Perte de cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption cutanée, prurit.
- Hypertension.
- Hépatotoxicité: hépatite, cholestase pouvant évoluer jusqu'à une nécrose hépatique aiguë et une insuffisance hépatique potentiellement fatale.
- Troubles hématologiques, rare.
- Atteinte pulmonaire interstitielle pouvant être fatale, rare.
- Sensibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse: le léflunomide est contre-indiqué en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci.**
- **Allaitement: le léflunomide est contre-indiqué.**

Interactions

- Accélération de l'excrétion du léflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.

Précautions particulières

- Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de la numération globulaire est nécessaire (selon le RCP: avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement, ensuite toutes les 8 semaines).

9.3. Goutte

Positionnement

- Traitement de la crise de goutte
  - Il est important d'initier le traitement de la crise le plus tôt possible.[27]
  - Les AINS constituent probablement le traitement avec le meilleur rapport bénéfice/risque s'il n'y a pas de contre-indication à leur usage.[27]
  - La colchicine est également efficace mais elle agit lentement et elle est souvent mal tolérée; la colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite. Des études avec des doses de maximum 2 mg par jour ont montré une efficacité équivalente à celle des doses classiques (jusqu'à 4 mg par jour) avec moins d'effets indésirables [*voir Folia de juin 2010*].[28]
  - La prednisolone ou la méthylprednisolone (30 à 35 mg 1x/jour pendant 5 jours) est une alternative[27], par exemple dans les formes graves ou réfractaires, ou lorsque les AINS sont contre-indiqués ou mal tolérés [*voir Folia de juin 2017*]. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une autre option[29] par exemple en cas d'effet insuffisant ou de contre-indication aux AINS ou aux corticostéroïdes oraux.
  - L'anakinra (*off-label*) et le canakinumab (*voir 12.3.2.2.1.*) peuvent exceptionnellement être utilisés chez les patients présentant des crises de goutte fréquentes, lorsque les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou mal tolérés.[29] Les effets indésirables potentiellement graves[30] et le prix très élevé doivent être pris en compte. La rasburicase est également parfois utilisée (*off-label*) dans les crises de gouttes réfractaires, mais son utilisation est basée sur peu de données cliniques.
- Prévention des crises de goutte
  - Il n'y a pas de preuves solides d'un bénéfice (sur l'uricémie ou sur la prévention des crises) d'un régime alimentaire particulier. Néanmoins, une alimentation saine et équilibrée reste toujours d'application. L'obésité et la consommation excessive d'alcool peuvent exacerber les crises et les symptômes.
  - En cas d'hyperuricémie asymptomatique, un traitement n'est pas indiqué.[27] L'hyperuricémie est associée à un risque cardiovasculaire accru[31], mais il n'est pas prouvé que le risque cardiovasculaire diminue en traitant l'hyperuricémie.[32]
  - En cas de crises de goutte récidivantes (⩾ 2 par an) ou en présence de tophi, un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat) peut être administré à titre préventif.[31] Ces médicaments diminuent l'uricémie en inhibant la formation d'acide urique.
  - L'allopurinol et le fébuxostat ont une efficacité comparable. Plusieurs sources proposent l'utilisation de l'allopurinol en première intention en raison d'une expérience plus grande qu'avec le fébuxostat. Par rapport à l'allopurinol, le risque de crises de goutte dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement par fébuxostat est plus important, et le coût du fébuxostat plus élevé. En ce qui concerne la mortalité totale et cardiovasculaire chez les patients sous fébuxostat, les études divergent [*voir Folia de juillet 2018*].
  - La colchicine ou les AINS peuvent être utilisés en prévention des crises aiguës de goutte au début d'un traitement hypouricémiant.[33]

- Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat[31] , ou lorsque des récidives surviennent avec ces médicaments. Il n'y a plus d'uricosuriques disponibles en spécialité en Belgique. Le probénécide peut être prescrit en magistrale (250 mg 2x/jour, à augmenter progressivement jusqu'à 1 g 2x/jour).

- Lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients présentant des hémopathies malignes, on utilise l'allopurinol ou le fébuxostat pour la prévention et le traitement d'une hyperuricémie aiguë.[34]

Patients âgés

- Tout comme pour les personnes plus jeunes, une alimentation saine et équilibrée reste toujours d'application.
- Pour la prévention des crises de goutte, les preuves de l'efficacité des médicaments agissant sur l'uricémie sont relativement faibles et la toxicité potentielle de ces molécules peut être parfois élevée, en particulier chez les patients âgés. C'est la raison pour laquelle le traitement hypouricémiant est limité aux situations où le diagnostic de goutte est avéré avec un impact clinique évident (plus de 2 crises par an ou présence de tophus).
- Pour traiter la douleur au moment de la crise, l'efficacité et l'efficacité relative des AINS, de la colchicine et de la méthylprednisolone, sont peu ou mal évaluées chez la personne âgée. Il est donc difficile de faire un choix préférentiel. Ce choix devrait donc être individualisé en fonction des effets indésirables potentiels et du bénéfice de précédents traitements de crise de goutte.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de la goutte chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 5.5.* et *9.1.1.*.

9.3.1. Colchicine

La colchicine diminue l'inflammation provoquée par les cristaux d'acide urique formés au niveau des articulations; elle n'exerce pas d'effet analgésique en soi.

Positionnement

- *Voir 9.3.*
- La colchicine a aussi comme indication dans le RCP la Fièvre Méditerranéenne Familiale.[35]
- Elle est parfois aussi utilisée, sur base de plusieurs études randomisées, en cas de péricardite récidivante[36] [*voir Folia de mars 2016*], de péricardite aiguë, et dans certains cas de prévention cardiovasculaire secondaire.[37] Dans une *Revue Cochrane*, la prise de colchicine à faibles doses en prévention cardiovasculaire secondaire a permis de réduire les taux d'AVC et d'infarctus du myocarde sans augmentation des effets indésirables sévères. La *Revue Cochrane* n'a pas montré de bénéfice sur le risque de mortalité ni sur les taux de revascularisation coronaire. La colchicine a été associée à un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux.[37] Ces indications ne sont pas reprises dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises aiguës de goutte.
- Prévention des crises aiguës de goutte au début d'un traitement hypouricémiant.
- Fièvre Méditerranéenne Familiale.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées et diarrhée (fréquent), plus rarement vomissements.

- Perte de cheveux, rash, aménorrhée et dysménorrhée, oligospermie et azoospermie.
- En cas d'administration prolongée, dépression médullaire, déficit en vitamine B12, myopathie (jusqu'à la rhabdomyolyse) et névrite périphérique.

Interactions

- Risque accru de myopathie en cas d'association à des statines ou des fibrates.
- La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*) avec risque d'intoxication à la colchicine (avec entre autres rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique) en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp [*voir Folia novembre 2009*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données d'utilisation de la colchicine pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: la colchicine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement peut être poursuivi selon nos sources en cas de prise de colchicine sur une courte période.

Précautions particulières

- **La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite** et doit donc être utilisé de manière prudente chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale (voir posologie) ou hépatique.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.

9.3.2. Inhibiteurs de la xanthine-oxydase

L'allopurinol et le fébuxostat inhibent la formation d'acide urique.

Positionnement

- *Voir 9.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperuricémie non contrôlée par un régime diététique; complications cliniques de l'hyperuricémie.
- Traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).
- Allopurinol: aussi prévention de la lithiase rénale.

Contre-indications

- Allopurinol: insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Crises aiguës de goutte en cas de doses trop élevées en début de traitement: avec l'allopurinol, mais surtout avec le fébuxostat (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).
- Nausées, diarrhée; anomalies de la fonction hépatique.
- Eruptions cutanées, voire rares réactions graves d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.* et *voir Folia d'octobre 2012*).
- Dépression médullaire.
- Fébuxostat: également céphalées fréquentes, œdème, lithiases vésiculaires. En ce qui concerne le signal de surmortalité totale et cardiovasculaire chez les patients sous fébuxostat, les études divergent [*voir Folia de janvier 2018 et Folia de juillet 2018*].

Interactions

- Ralentissement de la métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine, avec toxicité

hématologique accrue.
- Allopurinol: incidence accrue de rash dû aux aminopénicillines.

Grossesse et allaitement

- Allopurinol: un effet tératogène ne peut être exclu; éviter son utilisation pendant le premier trimestre et durant l'allaitement.
- Fébuxostat: par manque de données, il est recommandé de ne pas l'utiliser en cours de grossesse ou chez la femme qui allaite.

Précautions particulières

- Un traitement par allopurinol ou fébuxostat ne peut pas être débuté pendant une crise de goutte.
- En début du traitement, la dose doit être faible (⩽ 100 mg) et augmentée progressivement. Un traitement préventif de la crise de goutte (AINS ou de faibles doses de colchicine ou de corticostéroïdes) est associé pendant minimum 6 mois avec le fébuxostat et minimum 1 mois avec l'allopurinol.
- L'allopurinol et le fébuxostat peuvent augmenter le taux de TSH dans le sang; il n'y a pas d'impact sur les taux de T_4 libre.
- Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de réactions allergiques graves étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic.
- Allopurinol: l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell). Dans le RCP des spécialités à base d'allopurinol, on recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5801 chez les patients d'origine chinoise Han, coréenne et thaïlandaise, avant de commencer un traitement.

9.3.3. Uricosuriques

Positionnement

- Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique (crises de goutte) en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat[38] , ou lorsque des récidives surviennent avec ces médicaments. En Belgique, seul le probénécide en préparation magistrale est disponible (250 mg 2x/jour, à augmenter progressivement jusqu'à 1 g 2x/jour).[39]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine-oxydase.

Contre-indications

- Probénécide: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Céphalées, toxicité rénale: augmentation réversible de la créatinine sérique, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique.
- Nausées, vomissements, vertiges, alopécie, bouffées de chaleur, anorexie, gencives douloureuses, réactions d'hypersensibilité et rarement anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, leucopénie, anémie aplasique, nécrose du foie.

Interactions

- L'acide acétylsalicylique (>325mg/j) diminue l'efficacité des uricosuriques.
- Probénécide: diminution de l'excrétion rénale et donc augmentation de la toxicité de certains médicaments (pénicillines, certaines céphalosporines, méthotrexate…) par inhibition des transporteurs

OAT1 et OAT3.

Grossesse et allaitement

- En raison du manque de données, l'utilisation du probénécide pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

Précautions particulières

- Les uricosuriques peuvent provoquer une crise de goutte au cours des premiers mois du traitement.

9.4. Arthrose

Positionnement

- La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures générales comme une activité physique minimum, une perte de poids en cas de surcharge pondérale, et de la kinésithérapie.[11]
- Si l'effet anti-douleur reste insuffisant pour le patient, un traitement médicamenteux peut être utile, en commençant en cas d'arthrose des genoux ou des mains, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à usage local (*voir 9.1.2.1.*).[40 41]
- Plusieurs études ont mis en doute l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia de novembre 2016*].[41] Néanmoins le paracétamol peut être utilisé à court terme dans certaines situations, comme par exemple en cas de contre-indication aux autres traitements (comme les AINS par exemple).
- Des AINS par voie orale (*voir 9.1.*) peuvent être administrés en cas de contrôle insuffisant de la douleur[41], surtout en présence d'une composante inflammatoire, mais un recours systématique semble risqué, en particulier chez les patients âgés. Pour éviter les effets secondaires d'un AINS par voie orale, la durée du traitement sera courte et un traitement gastro-protecteur sera envisagé (voir aussi la *rubrique "Patients âgés"*).
- Les opioïdes peu puissants comme le tramadol sont controversés dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia de février 2019*].[11] Une utilisation à court terme ou dans certaines situations, comme par exemple en cas de contre-indication aux autres traitements, ou en cas d'antalgie insuffisante est parfois proposée. Le tramadol seul ou en association avec le paracétamol n'a probablement aucun effet bénéfique important sur la douleur ou sur le plan fonctionnel comparativement au placebo.[11] Il n'y a pas de preuve que les opioïdes en général soient plus efficaces que les non-opioïdes sur le long terme. De plus, ils entraînent des effets indésirables graves et une dépendance [*voir Folia de février 2019*].
- Cannabinoïdes: il n'y a pas de preuves solides sur l'efficacité des cannabinoïdes dans la douleur chronique liée à l'arthrose.
- La chondroïtine et la glucosamine par voie orale sont proposées (souvent en association) dans le traitement de la gonarthrose. Aucune étude méthodologiquement de haut niveau n'a permis de confirmer son effet favorable sur la douleur liée à l'arthrose.[11] La plupart des préparations ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires.
- L'*Harpagophytum* est une plante proposée notamment pour les douleurs articulaires. Aucune étude méthodologiquement rigoureuse n'a montré une efficacité dans les douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia d'août 2021*].
- Les corticostéroïdes en intra-articulaire ont un effet bénéfique prouvé à court terme sur la douleur et l'inflammation dans les poussées inflammatoires de la gonarthrose[11] et dans l'arthrose de l'épaule.[42] Le risque d'infection et un éventuel effet défavorable sur le cartilage en cas d'utilisation répétée doivent être mis en balance avec le bénéfice symptomatique escompté.[11]
- L'acide hyaluronique en injection intra-articulaire est utilisé dans le traitement symptomatique de la gonarthrose; une méta-analyse rigoureuse sur son efficacité n'a pas permis de montrer une supériorité cliniquement significative par rapport au placebo. La place de ce médicament n'est pas établie [*voir Folia*

d'octobre 2023].[11]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'arthrose est la même que chez les personnes plus jeunes et les mesures générales non médicamenteuses telles que l'activité physique constituent la base du traitement (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Pour soulager les douleurs d'arthrose, le paracétamol reste le choix médicamenteux à privilégier chez les patients âgés, vu son profil d'effets indésirables plus favorable que celui des AINS, *voir 8.2.1.*.
- L'usage des AINS par voie orale, qui ont montré une efficacité légèrement supérieure à celle du paracétamol, est à limiter dans le temps étant donné leurs effets indésirables potentiels. Une protection gastrique avec un IPP est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus, en particulier s'ils présentent des comorbidités ou des antécédents d'ulcère peptique (*voir 9.1.*, *rubrique "Patients âgés"*).
- Les AINS topiques, qui sont aussi efficaces que les AINS per os dans les douleurs liées à l'arthrose du genou ou des mains, sont à privilégier dans ces indications en raison de leur profil de sécurité plus favorable (*voir 9.1.*, *rubrique "Patients âgés"*).
- Les opioïdes, qui n'ont pas prouvé une efficacité supérieure aux non opioïdes dans la douleur de l'arthrose, entrainent plus d'effets indésirables potentiellement graves, en particulier chez les patients âgés et polymédiqués. Ils sont à éviter autant que possible chez la personne âgée (*voir 8.3.*).
- Les médicaments sélectionnés dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'arthrose sont à consulter dans les chapitres *5.5.*, *8.2.*, *8.3.* et *9.1.*. Aucun médicament mentionné ici dans ce sous-chapitre (glucosamine, acide hyaluronique et spécialités en phytothérapie) ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuve d'un rapport bénéfice/risque favorable (voir *rubrique "Positionnement"*).

9.4.1. Glucosamine

9.4.2. Acide hyaluronique

Positionnement

- *Voir 9.4.*

Effets indésirables

- Réactions allergiques systémiques (rarement réactions anaphylactiques) et locales.
- L'injection peut provoquer à court terme une poussée d'arthrite microcristalline.

9.4.3. Phytothérapie

9.5. Ostéoporose et maladie de Paget

Les traitements de l'ostéoporose les mieux documentés sont:

- le calcium et la vitamine D (*voir 14.2.1.2.*)
- les bisphosphonates (appelés aussi diphosphonates).

Autres traitements:

- le raloxifène
- le tériparatide et l'abaloparatide
- le dénosumab et le romosozumab
- le traitement hormonal de substitution et la tibolone
- les phytoestrogènes.

Positionnement

- Ostéoporose.
  - La diminution de la densité minérale osseuse est un facteur de risque important de fracture, mais d'autres facteurs de risque existent, qui peuvent être également importants.[43] Le bénéfice des différents traitements médicamenteux proposés dans l'ostéoporose est faible. Des mesures non médicamenteuses sont à privilégier pour prévenir les fractures (p.ex. l'activité physique, la prévention des chutes).[43 44]
  - Prévention des chutes: une approche multifactorielle semble efficace pour diminuer le nombre de chutes, mais également les lésions liées aux chutes (les preuves sont plus faibles concernant les fractures).[45] Certains médicaments augmentent le risque de chute et leur arrêt devrait également être discuté : les opioïdes, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques et sédatifs, les antidépresseurs et les médicaments qui peuvent provoquer ou aggraver une hypotension orthostatique (voir aussi Auditorium: *e-learning médicaments et risque de chute*).
  - Il n'y a pas de consensus quant à l'utilité d'un screening systématique de l'ostéoporose ni des seuils pour commencer un traitement.
  - Des antécédents de fracture non traumatique, une densité minérale osseuse basse (T-score ⩽ -2,5), un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou un risque élevé de fracture ostéoporotique à 10 ans (algorithme du FRAX: *www.shef.ac.uk/FRAX*) peuvent justifier la mise en place d'un traitement prophylactique médicamenteux.[44]
  - Le *calcium* est nécessaire pour préserver le tissu osseux. La vitamine D facilite l'absorption du calcium alimentaire. La posologie optimale n'est pas connue. La plupart des recommandations optent pour au moins 1 gramme de calcium + 800 UI de vitamine D par jour, que ce soit par le biais de l'alimentation, d'une supplémentation ou des deux.[46] Cette association, sans autre traitement médicamenteux, offre une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais elle s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture).[47] L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise.[48] Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé et reste controversé [*voir Folia de juin 2017*].[44]
  - Toutes les études évaluant les traitements par bisphosphonates, raloxifène, abaloparatide, tériparatide, dénosumab et romosozumab ont été menées chez des patients qui prenaient également des suppléments de vitamine D et calcium.
  - Les *bisphosphonates* sont les médicaments les plus utilisés dans l'ostéoporose.[49] Une réduction du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales (entre autres les fractures de hanche) a été constatée chez les patientes ménopausées à risque élevé et après administration prolongée (>3 ans) d'alendronate, de risédronate ou de zolédronate.[49] L'effet constaté avec les autres bisphosphonates ne concernait que les fractures vertébrales (dont 2/3 sont asymptomatiques).[49] Ce bénéfice est faible en chiffres absolus et il doit être mis en balance avec la gravité de la morbidité liée à l'ostéoporose, en particulier les fractures de la hanche. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, mais il est généralement recommandé de traiter pendant au moins 3 ans, et de réévaluer en tout cas le traitement après 5 ans. Un traitement de plus longue durée n'est recommandé que chez les patients à risque élevé de fracture.[49] Le traitement chronique n'a pas d'effet démontré en prévention de fractures symptomatiques; par contre le risque d'effets indésirables, bien que rares (ostéonécrose de la mâchoire et fractures fémorales sous-trochantériennes atypiques), est plus élevé. Avec certains bisphosphonates, un effet préventif sur les fractures vertébrales a été démontré dans le contexte d'un traitement chronique par des corticostéroïdes [*voir Folia de juin 2017*].[49] Les bisphosphonates sont aussi utilisés dans certaines affections hématologiques et en cas de métastases osseuses.[50]
  - Le *raloxifène*, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique. Une diminution du nombre de fractures vertébrales

chez les femmes postménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche. Le raloxifène augmente le risque de problèmes thromboemboliques.[44]

- Le *tériparatide* a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur certaines fractures non vertébrales.[44] Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.[51] En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 24 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque très élevé de fracture ou qui continuent à subir des fractures ou une perte osseuse importante sous traitement antirésorptif (comme les bisphosphonates ou les SERMs).[44] Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite.
- *Abaloparatide*: d'après l'étude ACTIVE, l'abaloparatide semble diminuer le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au placebo, mais en raison du manque de puissance, son efficacité par rapport au tériparatide n'a pas pu être évaluée sur plusieurs critères. En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 18 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque très élevé de fracture. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite [*voir Folia de juin 2026*].
- *Dénosumab* [*voir Folia de janvier 2017*]: dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénosumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.[44] On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose sur le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale [*voir Folia de janvier 2017*].
- Le *romosozumab* augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études [voir romosozumab dans *Folia de janvier 2022*].
- Le *traitement hormonal de substitution* et la *tibolone* (*voir 6.3.*) ont un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais le rapport bénéfice/risque à long terme est discuté en raison du risque de thromboembolie et du risque légèrement accru de cancer du sein et du carcinome de l'endomètre [*voir Folia d'août 2020*, *Folia de novembre 2020*, *Folia de janvier 2025 et 6.3.*].[49 52]
- Les *phytoestrogènes*[44] (*voir 6.3.*) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose, en raison d'une innocuité au long terme non connue.
- Ostéoporose chez l'homme: des données indiquent un effet favorable sur la densité minérale osseuse avec certains bisphosphonates (alendronate[53] , risédronate[54] , zolédronate[49]), le tériparatide[49] et le dénosumab[55] ; un effet favorable limité sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide ainsi qu'avec les bisphosphonates[49 53 54 56] . L'effet sur les fractures non vertébrales n'a été prouvé pour aucun traitement.[57]

- Maladie de Paget.
  - Dans la maladie de Paget (syn. ostéite déformante), la résorption et la formation osseuses augmentent, ce qui entraîne des déformations et une augmentation de la masse osseuse. La plupart des patients sont asymptomatiques. L'activité ostéoclastique excessive est inhibée par les bisphosphonates. La place de la calcitonine (*voir 5.7.2.*) dans la maladie de Paget est limitée aux situations où un traitement médicamenteux est nécessaire et où les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués.[58]

Patients âgés

- La perte de densité minérale osseuse, la prévalence des troubles cognitifs, ainsi que le risque de chute augmentent avec l'âge. Ils constituent des facteurs de risque de fracture prépondérants, en particulier pour les personnes résidentes en MRS, et il est important de les évaluer. L'arrêt des somnifères et des

substances psychotropes doit également être discuté chez les personnes âgées à haut risque de chutes.[43]

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'ostéoporose est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Chez les patients âgés, les fractures sont associées à une morbidité et à une mortalité importantes.
- La prise en charge optimale de l'ostéoporose pour les résidents âgés dans des situations cliniques clés (par exemple, démence avancée, multimorbidité et mobilité fortement réduite) n'est pas établie, compte tenu du manque de preuves solides. Une décision individualisée, intégrant l'espérance de vie, les objectifs de soins et tout autre facteur personnel devrait guider les choix thérapeutiques.
- En cas de fracture, il est essentiel de revoir l'ensemble du traitement médicamenteux pour reconsidérer les médicaments augmentant le risque de fracture et de démarrer dès que possible un traitement anti ostéoporotique.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

9.5.1. Calcium

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de l'ostéoporose: en association à la vitamine D.
- Traitement de l'ostéoporose: comme supplément, en association à la vitamine D et d'autres médicaments intervenant dans le remodelage osseux.
- Traitement d'un déficit en calcium.

Contre-indications

- Affections associées à une hypercalcémie ou une hypercalciurie (p.ex. certaines affections malignes et hyperparathyroïdie primaire).
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation.
- Hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase urinaire surtout en cas d'utilisation prolongée à des doses élevées, d'insuffisance rénale et de prise de vitamine D à doses élevées.
- Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais n'a pas été confirmé [*voir Folia de juin 2017*].[44]

Patients âgés

- *Voir aussi 9.5.*.
- L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise, en particulier chez les personnes âgées, et devrait être un point d'attention important. De nombreuses personnes (âgées) ne digèrent pas bien les gélules de carbonate de calcium, possiblement un peu mieux les gélules de citrate de calcium[59] (mais elles sont plus volumineuses pour la même quantité de calcium).
- Un seuil de vitamine D protecteur de fracture n'est pas universellement admis, et l'utilité d'un dosage systématique de la vitamine D, entre autres chez les personnes âgées, n'est pas établie.
- L'administration d'un supplément de vitamine D (800 UI à 2.000 UI/jour) avec apport suffisant de calcium (1.200 mg/jour) peut réduire le risque de fractures ostéoporotiques, chez des personnes âgées institutionnalisées.
- L'administration de vitamine D3 (cholécalciférol) + calcium réduit la fréquence des chutes chez les

personnes âgées, institutionnalisées ou non ayant des taux faibles de vitamine D.
- Il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'administrer systématiquement des suppléments de vita-mine D3 + calcium à des personnes âgées non institutionnalisées et sans ostéoporose identifiée.
- Toutes les études évaluant les traitements dans l'ostéoporose ont été menées chez des patients qui prenaient également des suppléments de vitamine D et calcium.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association à des diurétiques thiazidiques, au tériparatide ou à la vitamine D.
- Diminution de l'absorption des bisphosphonates, des quinolones, des tétracyclines, de la lévothyroxine et du fer par le calcium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

- Certaines interventions chirurgicales dans le cadre de l'obésité entrainent une malabsorption et de ce fait une carence en calcium.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients sous régime pauvre en sel.
- Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité en cas d'utilisation chronique de médicaments riches en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

Posologie

- Prévention de la perte osseuse chez les personnes âgées et traitement de l'ostéoporose: en général, suppléments de 0,5 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour (en fonction de la consommation journalière de produits laitiers), afin d'obtenir une prise totale (régime alimentaire + suppléments) de 1,5 g par jour de calcium élémentaire, en association à de la vitamine D (800 UI par jour).
- Les dosages mentionnés au niveau des spécialités correspondent à la quantité de calcium élémentaire (0,5g de calcium élémentaire = 1,25g de carbonate de calcium).

9.5.2. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique.

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement chronique des affections suivantes:
  - ostéoporose chez les femmes ménopausées: alendronate, ibandronate, risédronate et zolédronate;
  - ostéoporose chez l'homme: alendronate, risédronate et zolédronate;
  - ostéoporose due aux corticostéroïdes: alendronate, risédronate et zolédronate;
  - formes évolutives de la maladie de Paget: risédronate et zolédronate.
- Traitement symptomatique de l'hypercalcémie grave dans le cadre de tumeurs malignes (par voie parentérale: ibandronate, pamidronate et zolédronate).
- Prévention des complications osseuses dans certaines tumeurs métastasées: ibandronate, pamidronate et zolédronate.

Contre-indications

- Anomalies œsophagiennes.

- Hypocalcémie.
- Abcès dentaires.
- Risédronate et zolédronate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, céphalées, vertiges et asthénie.
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur; très rare mais le risque augmente avec la durée du traitement [*voir Folia de juillet 2021*].
- En cas d'administration orale: diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux ; surtout avec l'alendronate: ulcères œsophagiens (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).
- En cas d'administration intraveineuse: fièvre passagère, frissons, douleurs musculaires et articulaires, uvéite, hypocalcémie.
- Risques d'ostéonécrose de la mâchoire et plus rarement du conduit auditif externe, surtout en intraveineux ou lors d'un traitement prolongé (plusieurs années).
- Zolédronate: aussi diminution de la fonction rénale après administration intraveineuse rapide (*voir la rubrique "Précautions particulières"*), et fibrillation auriculaire.
- Pamidronate: aussi anémie, thrombocytopénie, lymphopénie, hypertension, insuffisance rénale aiguë.

Interactions

- Diminution de l'absorption des bisphosphonates en cas de prise de nourriture, de calcium, de fer, d'antiacides, ou de produits contenant du magnésium tels que des compléments alimentaires. Selon le bisphosphonate utilisé, la durée recommandée par le RCP entre la prise de bisphosphonate (par voie orale) et la prise d'aliments, ou de médicaments et compléments alimentaires, varie entre 30 et 60 minutes [*voir Folia de décembre 2023*].

Précautions particulières

- La biodisponibilité par voie orale des bisphosphonates est faible; il est nécessaire de les prendre à jeun avec un verre d'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et d'attendre au moins 30 minutes avant de prendre un aliment, une boisson, du calcium ou tout autre médicament.
- Vu le risque de lésions œsophagiennes avec les comprimés, il vaut mieux prendre les comprimés avec un grand verre d'eau (au moins 100ml) et, avant de se coucher, attendre une heure ou manger quelque chose. Eviter également de sucer ou de mordre les comprimés.
- En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter un bisphosphonate à dose élevée (en oncologie) afin d'éviter une intervention dentaire invasive pendant le traitement.
- Il est important, surtout en cas de schéma posologique inhabituel (p.ex. administration hebdomadaire, mensuelle ou annuelle), de veiller à ce que le patient ait bien compris les instructions relatives à la posologie.
- Etant donné le risque d'hypocalcémie lors d'une administration intraveineuse, une carence éventuelle en vitamine D ou en calcium doit être corrigée au préalable.
- Zolédronate: vu le risque d'insuffisance rénale aiguë, l'administration par voie intraveineuse doit se faire sur une période d'au moins 15 minutes, après le contrôle de la fonction rénale et de l'état d'hydratation, surtout pour les patients sous diurétiques.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème en cas de régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium [*voir Folia de mai 2023*].

Administration et posologie

- Seules les posologies concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget sont mentionnées.

9.5.3. Raloxifène

Le raloxifène a un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire et de l'endomètre. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes utilisés dans d'autres indications sont discutés ailleurs (tamoxifène au point *13.4.1.*; clomifène au point *6.5.1.*).

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*.
- Le raloxifène a une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose post ménopausique.[44] Une diminution du nombre de fractures vertébrales chez les femmes post ménopausiques âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche.[60]
- Chez les patientes à risque élevé de cancer du sein, des études contrôlées ont montré un effet protecteur du raloxifène contre ce cancer [*voir Folia de juillet 2021*]. La prévention du cancer du sein ne figure pas comme indication dans le RCP du raloxifène.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique (en association avec du calcium et de la vitamine D).

Contre-indications

- Thromboembolie veineuse.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, symptômes grippaux, céphalées, symptômes gastro-intestinaux: fréquent.
- Crampes dans les mollets, œdème malléolaire.
- Thromboembolie veineuse et accident vasculaire cérébral; hypertension.

9.5.4. Hormone parathyroïdienne et agonistes

Le tériparatide est l'hormone parathyroïdienne recombinante.
L'abaloparatide est un agoniste de l'hormone parathyroïdienne.

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*.
- Le tériparatide a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales. En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 24 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque élevé et après échec d'un traitement par un bisphosphonate.[44] Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite. Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le tériparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.[51]
- L'abaloparatide semble diminuer le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au placebo, mais en raison du manque de puissance, son efficacité par rapport au tériparatide n'a pas pu être évaluée sur plusieurs critères. En raison de la survenue d'ostéosarcome chez le rat, son utilisation est limitée à maximum 18 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque très élevé de fracture. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite [*voir Folia de juin 2026*].

Indications (synthèse du RCP)

- Tériparatide:
  - Ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, en cas d'échec des autres médicaments.
  - Ostéoporose chez l'homme.

    - Ostéoporose en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes chez les femmes et les hommes présentant un risque accru de fractures.
    - Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).
- Abaloparatide:
    - Ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fractures.

Contre-indications

- Hypercalcémie.
- Métastases osseuses, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, antécédents de radiothérapie osseuse.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Abaloparatide: aussi grossesse et allaitement, femmes en âge de procréer et élévations inexpliquées de la phosphatase alcaline sérique.

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, vertiges.
- Nausées, vomissements.
- Palpitations.
- Réactions au site d'injection (douleur, œdème, érythème, léger saignement).
- Tériparatide: aussi anémie, reflux gastro-œsophagien, hypotension, dyspnée, précordialgies.
- Abaloparatide: aussi hypercalciurie, hypercalcémie, hyperuricémie, insomnies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, malaise, arthralgies, hypertension, tachycardie.

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium.

Précautions particulières

- Tériparatide: la durée de traitement ne peut pas dépasser 24 mois étant donné qu'après un traitement prolongé par le tériparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.
- Abaloparatide: la durée de traitement ne peut pas dépasser 18 mois étant donné qu'après un traitement prolongé par l'abaloparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.

9.5.5. Anticorps monoclonaux dans l'ostéoporose

9.5.5.1. Dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); il diminue la résorption osseuse par le blocage de l'activité des ostéoclastes.

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*.
- Dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénosumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.[44] On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose sur le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale.
- L'arrêt du traitement par dénosumab est corrélé avec une perte de la densité osseuse et une augmentation du risque de fractures vertébrales. Un traitement alternatif anti-résorptif (comme les bisphosphonates ou les SERMs) est initié directement.
- *Voir aussi Folia de janvier 2017*.

Indications (synthèse du RCP)

- Prolia®:
  - Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.
  - Traitement de l'ostéoporose associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.
  - Traitement de l'ostéopénie associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures.
- Xgeva®:
  - Prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint d'une tumeur maligne avancée avec atteinte osseuse.
  - Traitement de certaines formes de tumeurs osseuses à cellules géantes.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Perte **rapide** de densité osseuse à l'arrêt du dénosumab.
- Douleurs musculosquelettiques et douleurs dans les membres (très fréquent).
- Symptômes gastro-intestinaux.
- Rash.
- Hypocalcémie (parfois fatale).
- Risques d'ostéonécrose de la mâchoire et cas rapporté d'ostéonécrose du conduit auditif externe, surtout après administration intra-veineuse.
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur, rare.
- Infections cutanées (rarement cellulite), respiratoires et urinaires.
- Endocardites.
- Le risque de cancer à long terme ne peut être exclu.

Précautions particulières

- Les patients doivent recevoir un apport adéquat en calcium et en vitamine D tout au long du traitement.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter le traitement, certainement lors de l'utilisation de doses élevées.
- Afin de réduire le risque d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire lié au dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris des mesures de minimisation des risques [*voir Folia de janvier 2017*].
- En raison du risque d'hypocalcémie, il convient de corriger une hypocalcémie éventuelle avant le début du traitement et de contrôler les taux plasmatiques de calcium avant chaque dose chez tous les patients (et dans les 2 semaines après la première dose chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie) et également en cas de suspicion d'hypocalcémie (par exemple: apparition de spasmes musculaires, crampes, sensation de picotement dans les doigts, dans les orteils ou autour de la bouche).
- Des fractures vertébrales associées à un effet rebond de l'ostéoporose, ont été observées à l'arrêt du dénosumab. Une transition vers un traitement par bisphosphonate est souvent proposée. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences de ce phénomène de rebond.
- Les patients en insuffisance rénale sévère et les patients dialysés sont à très haut risque d'hypocalcémie sévère.

Posologie

- Ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez l'homme: 60 mg en 1 injection sous-cutanée tous les

6 mois.

9.5.5.2. Romosozumab

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sclérostine, produite par les ostéocytes, ce qui provoque une augmentation de la formation osseuse et une diminution de la résorption osseuse.

Positionnement

- Pour l'approche médicamenteuse en général, *voir 9.5.*.
- Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). Cependant, les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture.

Contre-indications

- Antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC.
- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Rhinopharyngite, sinusite.
- Arthralgie, spasmes musculaires.
- Céphalées.
- AVC.
- Infarctus du myocarde.
- Cataracte.
- Hypocalcémie.
- Des effets osseux graves (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique) ont été rapportés.

Précautions particulières

- Les signes et symptômes d'une hypocalcémie doivent être surveillés. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- **Dans les études, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) a été observée chez les patients traités par le romosozumab.** Certaines études font également part de données suggérant une augmentation du risque de mortalité chez les plus de 75 ans. Au vu de ces risques, l'Agence européenne des médicaments (EMA) continue un suivi de pharmacovigilance et une étude spécifique est en cours.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un bilan dentaire avant que le patient ne commence le traitement et des bilans dentaires réguliers pendant le traitement sont recommandés.
- Au-delà de 12 mois, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab.

9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

Positionnement

- La dibotermine alfa est une protéine inductrice de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique.[61]

Liste des références

1. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > Mechanism of Action*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-DD2EC75F-E939-4B9A-AE0A-F1AABEFC26C6 (consulté le 2024-01-30)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (consulté le 2023-10-24)
3. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > General Considerations Prior to Initiating NSAIDs*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-51CB9226-139E-4FEF-A065-8CAF7D47D1FB (consulté le 2024-01-30)
4. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/management-approach (consulté le 2023-10-26)
5. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children#GUID-9D8C949A-2A0C-4A1D-877F-D5A30EF18571 (consulté le 2023-10-26)
6. **Dynamed**, *Topical NSAIDs>Adverse Effects>Adverse effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-nsaids#ADVERSE_EFFECTS (consulté le 2023-10-26)
7. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview>Contraindications and Precautions>Contraindications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#TOPIC_XDB_44F_CSB (consulté le 2023-10-24)
8. **Verenso**, *Multidisciplinaire Richtlijn Pijn: Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Deel 1*, 2011, www.verenso.nl
9. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
10. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
11. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/management-approach (consulté le 2023-10-26)
12. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid Arthritis> Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-26)
13. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/management-approach (consulté le 2023-10-26)
14. **van Ouwerkerk Lotte ; Verschueren Patrick ; Boers Maarten ; Emery Paul ; de Jong Pascal Hendrik Pieter ; Landewé Robert Bm ; Lems Willem ; Smolen Josef S ; Huizinga Tom Wj ; Allaart Cornelia F ; Bergstra Sytske Anne**, *Initial glucocorticoid bridging in rheumatoid arthritis: does it affect glucocorticoid use over time?*, Ann Rheum Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37607810
15. **Dynamed**, *Methotrexate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/methotrexate (consulté le 2023-10-16)
16. **Gravallese Ellen M ; Firestein Gary S**, *Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms.*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780677

17. **BMJ Best Practice**, *Axial Spondyloarthritis > Management > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (consulté le 2025-02-18)
18. **Dynamed**, *Hydroxychloroquine>Dosing/Administration>Dose Adjustments*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/hydroxychloroquine (consulté le 2023-10-26)
19. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#GUID-8DE90455-ED88-4EFB-971E-74E7EC772CAC (consulté le 2023-10-26)
20. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications>Rheumatoid arthritis (Severe), When patients have inadequate response to methotrexate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#RHEUMATOID_ARTHRITIS_SEVERE_WHEN_PATIENTS_HAVE_INADEQUATE_RESPONSE_TO_METHOTREXATE (consulté le 2023-10-26)
21. **Pazmino S ; Verschueren P ; Westhovens R**, *Does opioid-based pharmacotherapy have a place in rheumatoid arthritis therapy?*, Expert Opin Pharmacother, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34129419
22. **BMJ Best Practice**, *Ankylosing spondylitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (consulté le 2023-10-26)
23. **Deodhar Atul ; Van den Bosch Filip ; Poddubnyy Denis ; Maksymowych Walter P. ; van der Heijde Désirée ; Kim Tae-Hwan ; Kishimoto Mitsumasa ; Blanco Ricardo ; Duan Yuanyuan ; Li Yihan ; Pangan Aileen L. ; Wung Peter ; Song In-Ho**, *Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01212-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622012120?via%3Dihub
24. **BMJ Best Practice**, *Psoriatic arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524/management-approach (consulté le 2023-10-26)
25. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/management-approach (consulté le 2023-10-26)
26. **Alle G. ; Guettrot-Imbert G. ; Larosa M. ; Et al.**, *Hydroxychloroquine levels in pregnancy and materno-fetal outcomes in Systemic Lupus Erythematosus patients.*, 2024
27. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (consulté le 2023-10-26)
28. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Colchicine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#COLCHICINE (consulté le 2023-10-26)
29. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-26)
30. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Interleukin-1 Blockers>Anakinra*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#GUID-CA0F4409-606E-41C8-9EC1-5C9CF02CC7F1 (consulté le 2023-10-26)
31. **BMJ Best Practice**, *Gout>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/prevention (consulté le 2023-10-26)
32. **Mackenzie IS. ; Hawkey CJ. ; Ford I. ; Et al.**, *Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: the ALL-HEART RCT and economic evaluation.*, Health Technol Assess., 2024
33. **Goodman C. W.**, *Cardiovascular Safety of Colchicine vs. NSAIDs for Anti-Inflammatory Prophylaxis in Patients with Gout*, NEJM J Watch, 2025
34. **Dynamed**, *Tumor Lysis Syndrome>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tumor-lysis-syndrome#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2013-10-26)
35. **BMJ Best Practice**, *Familial Mediterranean fever>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1163/management-approach (consulté le 2023-10-26)
36. **BMJ Best Practice**, *Pericarditis>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000214/management-recommendations (consulté le 2023-10-26)

37. **Ebrahimi F. ; Ebrahimi R. ; Beer M. ; Schönenberger CManuel ; Ewald H. ; Briel M. ; Janiaud P. ; Hirt J. ; Hemkens L. G.**, *Colchicine for the secondary prevention of cardiovascular events*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014808.pub2
38. **BMJ Best Practice**, *Gout>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (consulté le 2023-10-26)
39. **Martindale: The complete drug reference**, *Probenecid* (consulté le 2025-02-18)
40. **Worel**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239?searchTerm=douleur (consulté le 2017-09-05)
41. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-26)
42. **NHG-Werkgroep**, *Artritis*, NHG, 2017
43. **Worel**, *La prévention des chutes chez les personnes âgées résidant à domicile*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1240?searchTerm=prevention%20chutes (consulté le 2023-10-18)
44. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (consulté le 2023-10-27)
45. **Logan Pip A ; Horne Jane C ; Gladman John R F ; Gordon Adam L ; Sach Tracey ; Clark Allan ; Robinson Katie ; Armstrong Sarah ; Stirling Sue ; Leighton Paul ; Darby Janet ; Allen Fran ; Irvine Lisa ; Wilson Ed C F ; Fox Chris ; Conroy Simon ; Mountain Gail ; McCartney Karen ; Godfrey Maureen ; Sims Erika**, *Multifactorial falls prevention programme compared with usual care in UK care homes for older people: multicentre cluster randomised controlled trial with economic evaluation*, BMJ, 2021, https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj-2021-066991.full.pdf
46. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2023-10-27)
47. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Overview*, 2023, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#GUID-A5A67959-9189-46B3-AFBE-1EC72B671A21
48. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Efficacy after Menopause>Calcium Supplementation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#CALCIUM_IN_POSTMENOPAUSAL_WOMEN (consulté le 2023-10-27)
49. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-10-27)
50. **Dynamed**, *Zoledronic Acid>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/zoledronic-acid (consulté le 2023-10-27)
51. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-27)
52. **Cummings S. R. ; Ettinger B. ; Delmas P. D. ; Kenemans P. ; Stathopoulos V. ; Verweij P. ; Mol-Arts M. ; Kloosterboer L. ; Mosca L. ; Christiansen C. ; Bilezikian J. ; Kerzberg E. M. ; Johnson S. ; Zanchetta J. ; Grobbee D. E. ; Seifert W. ; Eastell R. ; Lift Trial Investigators**, *The effects of tibolone in older postmenopausal women*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703472
53. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Alendronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_PVG_ZQ5_DGB (consulté le 2023-10-27)
54. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Risedronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_VLM_4S5_DGB (consulté le 2023-10-27)
55. **RCP**, *RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Prolia* (consulté le 2024-12-20)
56. **MacLean Catherine ; Newberry Sydne ; Maglione Margaret ; McMahon Maureen ; Ranganath Veena ;**

Suttorp Marika ; Mojica Walter ; Timmer Martha ; Alexander Alicia ; McNamara Melissa ; Desai Sheetal B ; Zhou Annie ; Chen Susan ; Carter Jason ; Tringale Carlo ; Valentine Di ; Johnsen Breanne ; Grossman Jennifer, *Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis.*, Ann Intern Med, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087050

57. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#MEDICATIONS (consulté le 2023-10-27)
58. **BMJ Best Practice**, *Paget's disease of bone>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/525/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-27)
59. **Dynamed**, *Calcium carbonate > Medication Safety > Precautions*, 2025, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/calcium-carbonate#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147
60. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)>Raloxifene>Efficacy of Raloxifene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_LKS_HC4_KNB (consulté le 2023-10-27)
61. **Dynamed**, *Dibotermin Alfa>Dosing/Administration>Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dibotermin-alfa (consulté le 2023-10-27)

10. Système nerveux

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
10.2. Antipsychotiques
10.3. Antidépresseurs
10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie
10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance
10.6. Antiparkinsoniens
10.7. Antiépileptiques
10.8. Médicaments des états spastiques
10.9. Antimigraineux
10.10. Inhibiteurs des cholinestérases
10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer
10.12. Médicaments de la maladie de Huntington
10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)
10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Positionnement

- Insomnie
  - Voir le guideline WOREL sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*[1] et les *Folia de juin 2019*.
  - Certains troubles physiques et psychologiques, comme l'hyperthyroïdie et la dépression, peuvent être à l'origine des insomnies et nécessitent une approche causale.[1] Il en va de même pour les troubles du sommeil spécifiques tels que l'apnée obstructive du sommeil (AOS), la narcolepsie, les parasomnies, les troubles du rythme circadien veille-sommeil, le syndrome des jambes sans repos (SJSR) et le syndrome des mouvements périodiques des jambes (MPJS).[1]
  - Pour la prise en charge non médicamenteuse, le guideline du WOREL opte pour une approche par paliers, les méthodes utilisées étant choisies en fonction de la nature du problème, des préférences du patient et de l'expertise du médecin.[1]
  - Si un hypnotique est prescrit, le guideline du WOREL recommande une consultation de suivi après 1 semaine chez les patients qui présentent une forme aiguë d'insomnie sévère, compte tenu du risque de dépendance, d'accoutumance et des effets indésirables. Chez les patients auxquels aucun somnifère n'a été prescrit, le guideline recommande plutôt une consultation de suivi au bout de 2 à 3 semaines, car il faut prévoir un délai de deux semaines minimum pour pouvoir appliquer convenablement les techniques non médicamenteuses, et un délai de 3 semaines maximum pour surveiller l'observance du traitement et pouvoir corriger à temps la prise en charge.[1]
  - Au moment d'initier un traitement somnifère, il est important de prévoir d'emblée une stratégie d'arrêt, en concertation avec le patient.[1]
  - Les benzodiazépines et les Z-drugs ont été les plus étudiés.[2] Le guideline du WOREL recommande une benzodiazépine de type lormétazépam ou une Z-drug, à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible (maximum 1 semaine).[1]
  - Les "Z-drugs" ne présentent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité: tout comme les benzodiazépines, elles exposent à des effets résiduels, une dépendance et un abus.[3]
  - Le guideline du WOREL déconseille le recours à la phytothérapie (valériane, passiflore, etc.) en raison

des incertitudes concernant son efficacité, ses effets indésirables et ses effets à long terme. Des études ayant évalué l'extrait de racine de *Valeriana officinalis* (valériane) ne montraient aucun effet ou un effet limité sur la qualité du sommeil.[1] Pour les autres médicaments à base de plantes, les données sont insuffisantes. Il s'agit d'un "usage traditionnel" [*voir Folia d'avril 2011*].[3]
    - La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil est peu documentée dans des études randomisées.[4] Son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme n'est pas connu.[3]
    - En raison de leur effet sédatif, les antidépresseurs tels que la trazodone, la miansérine et la mirtazépine sont utilisés *off-label* pour traiter l'insomnie en dehors du contexte de la dépression. Leur profil d'efficacité et d'innocuité est très peu documenté dans cette indication (*voir 10.3.*).[4]
    - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans l'insomnie est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.[3]
    - L'utilisation d'antipsychotiques (par exemple la quétiapine [*voir Folia d'octobre 2023*]) dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques n'est pas scientifiquement fondée (*voir 10.2.*).[3]
- Troubles anxieux
    - Il existe plusieurs sous-types d'anxiété qui nécessitent des approches spécifiques.[5] Les traitements non médicamenteux ont une efficacité prouvée dans les troubles anxieux, y compris à long terme.[5]
    - Certains médicaments ou produits peuvent avoir des effets anxiogènes, tels que les produits contenant de la caféine, les anticholinergiques, les corticostéroïdes, les antihistaminiques, les stimulants, les sympathicomimétiques et les médicaments dopaminergiques.[6]
    - Les médicaments ont une place en cas de graves souffrances ou de dysfonctionnements sévères chez le patient ou en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse.[5 7 8]
    - Outre les benzodiazépines et certains médicaments à base de plantes, il existe aussi des antidépresseurs (*voir 10.3.*), des antiépileptiques (*voir 10.7.*) et des antihistaminiques (*voir 12.4.1.*) pour lesquels les troubles anxieux sont mentionnés comme indication dans le RCP.
    - Même si les benzodiazépines ont une action plus rapide sur les symptômes anxieux, les ISRS et les IRSN sont aujourd'hui considérés comme le traitement médicamenteux de première intention des troubles anxieux, en raison des effets indésirables associés aux benzodiazépines et à l'apparition rapide d'une dépendance aux benzodiazépines.[5 7 8] Certains guidelines accordent encore une place limitée aux benzodiazépines en traitement additif au début d'un traitement antidépresseur, pendant 2 semaines maximum.[9]
    - Si des benzodiazépines sont quand même prescrites, elles doivent l'être à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 2 semaines).[7 8]
    - La place de la prégabaline, un antiépileptique (*voir 10.7.2.3.*), dans les formes sévères du trouble anxieux généralisé, est limitée en raison de ses nombreux effets indésirables et du risque d'abus [*voir Folia de décembre 2021*].
    - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans les troubles anxieux ne repose pas sur des études cliniques de bonne qualité et les effets indésirables potentiels sont nombreux; le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.[10]
    - Phytothérapie:
        - Concernant *Lavandula angustifolia* (huile de lavande), il existe des preuves limitées d'un effet anxiolytique. Il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme.[11]
        - L'indication thérapeutique de *Rhodiola rosea* est le soulagement des symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage. Il s'agit d'un produit autorisé sur la base d'un "usage traditionnel" [*voir Folia d'avril 2011*], dont l'efficacité n'est pas suffisamment prouvée [*voir Folia d'août 2021*].
        - La passiflore est indiquée, dans le RCP, pour diminuer les symptômes modérés de stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité, et pour faciliter l'endormissement. Il s'agit d'un médicament autorisé sur la base d'un "usage traditionnel", dont l'efficacité dans l'anxiété n'a pas

été suffisamment prouvée.[12]

10.1.1. Benzodiazépines

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale des troubles du sommeil et de l'anxiété, *voir 10.1.*
- Concernant l'utilisation des benzodiazépines chez des patients âgés, voir la *rubrique "Patients âgés"*.
- Pour réduire le risque d'effets indésirables, l'apparition rapide d'une dépendance et le risque d'abus, il est conseillé de poser une indication stricte et d'opter pour la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.[1]
- Il n'existe pas de différences cliniquement significatives entre les différentes benzodiazépines concernant leurs propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques ou myorelaxantes.[13]
- Des propriétés pharmacocinétiques comme la demi-vie et la formation ou non de métabolites actifs sont susceptibles d'influencer la durée des effets. On subdivise classiquement les benzodiazépines en benzodiazépines à courte durée d'action (demi-vie, T1/2, moins de 10 heures), les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (T1/2 10-20 heures) et les benzodiazépines à longue durée d'action (T 1/2 > 20 heures); *voir Tableau 10*. Dans différentes sources, le même produit est parfois placé dans une catégorie différente et mentionne une autre demi-vie.
- Pour en savoir plus sur la place des benzodiazépines dans le cadre d'un sevrage (alcoolique) aigu, *voir 10.5.1.*).
- Le RCP de certaines benzodiazépines mentionne les convulsions et l'épilepsie comme indications. L'indication "état de mal épileptique" n'est mentionnée que dans le RCP du diazépam et du lorazépam.
    - Traitement de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées:
        - Voir le guideline du WOREL *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*.
        - Le guideline du WOREL de 2020 recommande d'administrer une benzodiazépine. Tant chez l'enfant que chez l'adulte, le midazolam par voie intramusculaire est à envisager en première intention (ndlr : il s'agit d'une utilisation off-label)
        - Depuis peu, le midazolam est également disponible sous une forme buccale qui a pour indication, dans le RCP, le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons (dès 3 mois), jeunes enfants, enfants, adolescents et adultes [*voir Folia d'avril 2024* et *Folia de décembre 2024*]. L'efficacité du midazolam buccal est bien établie.[14] [15]
        - Chez l'enfant, l'administration de diazépam sous forme de canule rectale peut être envisagée en deuxième intention selon le guide du WOREL, si le médecin en a l'expérience et si le matériel approprié est disponible.[16]
    - Le clonazépam, le clobazam et le nitrazépam ont comme indication le traitement d'entretien de l'épilepsie dans le RCP. Les effets indésirables tels que la sédation et la dépendance peuvent poser problème.[17]
- La forme buccale du midazolam (une benzodiazépine à durée d'action ultracourte) a pour indication, dans le RCP, le traitement des crises convulsives aiguës prolongées (voir ci-dessus). Le midazolam est également disponible sous forme orale pour réduire l'anxiété, la détresse et l'agitation chez les enfants avant une procédure thérapeutique ou diagnostique (RCP). Le midazolam par voie parentérale a comme indication l'utilisation en anesthésie. Le midazolam par voie parentérale peut également être utilisé *off-label* pour la sédation palliative (voir *Palliaguide*). Il s'agit du sédatif le plus étudié dans le cadre de la sédation palliative.[18] [19] Il peut également être envisagé en *off-label* dans certains cas en prémédication dans le cadre de l'euthanasie (voir *guide Pallialine*). Selon le guideline belge *« Soins palliatifs »*, le midazolam par voie parentérale (ou le lorazépam par voie orale) peut être envisagé pour traiter la dyspnée chez les patients en soins palliatifs en cas de réponse insuffisante aux mesures étiologiques et non médicamenteuses ou aux opioïdes (indication non mentionnée dans le RCP).[20] [21]
- Le flunitrazépam est un "médicament assimilé aux stupéfiants" (*voir Intro.2.11.8.*). Le flunitrazépam étant

susceptible d'abus dans le contexte d'une dépendance, il convient d'être particulièrement vigilant et prudent avant de le prescrire ou de le délivrer. Le flunitrazépam est parfois utilisé à des fins criminelles ("drogue du viol" ou "*date rape drug*").[17]
- En cas de confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence, une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire, telle que le lorazépam par voie orale (ou le midazolam (ou lorazépam) par voie intramusculaire lorsqu'une administration orale n'est pas possible), est envisagée dans le guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.[22]
- Dépression: le bénéfice des benzodiazépines en traitement additif au début d'un traitement antidépresseur doit être mis en balance avec les effets indésirables.[23] Selon le guideline belge Dépression chez l'adulte, l'utilisation temporaire d'une benzodiazépine au moment d'instaurer un antidépresseur "peut être utile dans des cas exceptionnels, par exemple en cas de dépression associée à une anxiété comorbide ou en cas de dépression s'accompagnant d'agitation" [voir Folia de juillet 2018].[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Syndrome de sevrage (clorazépate, diazépam).
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.
- Anesthésie/prémédication (diazépam, lorazépam, midazolam).

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Clorazépate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite, diminution du sommeil paradoxal et du sommeil profond.
- Faiblesse musculaire, ataxie.
- Confusion, surtout chez les personnes âgées.
- Effet résiduel pendant la journée (*hangover*) en cas d'utilisation comme hypnotique.
- Réactions paradoxales surtout chez les personnes âgées et les enfants, avec aggravation de l'insomnie, angoisse et même agitation et agressivité.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Les effets thérapeutiques et certains effets indésirables diminuent après 1 à 2 semaines de traitement (tolérance).
- Manifestations de sevrage à l'arrêt: anxiété, insomnie, cauchemars, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, réactions maniaques et autres manifestations psychotiques, rarement convulsions.
- Intoxications aiguës: elles aboutissent rarement à une dépression respiratoire. Une issue fatale n'est généralement pas à craindre sauf en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances à effet dépresseur central, ou en présence d'une pathologie sous-jacente.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - *Voir Folia de septembre 2023.*
  - L'arrêt brutal d'une benzodiazépine en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).

- L'absence de prise en charge d'une forme sévère d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire un hypnotique ou un anxiolytique à une femme enceinte, nos sources recommandent d'opter pour une molécule bénéficiant d'un long recul d'utilisation, en l'administrant à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible. Un médicament à courte durée d'action est à privilégier dans ce cas-là, car les produits qui restent plus longtemps dans l'organisme peuvent théoriquement s'accumuler chez le fœtus.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires).
  - Premier trimestre: les données suggérant un risque accru de malformations congénitales ne sont pas univoques. Des données récentes pourraient signaler un risque légèrement accru d'anomalies congénitales chez l'enfant.
  - Premier et deuxième trimestre: dans quelques études, l'exposition à des benzodiazépines au cours du premier et deuxième trimestre est associée à un risque d'accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
  - **Période périnatale: en cas d'utilisation en fin de grossesse: dépression respiratoire, syndrome "floppy-infant" (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (p.ex. irritabilité, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**
- **Allaitement**: Les données sur l'utilisation de benzodiazépines à action courte/intermédiaire pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *zie 10.1.*.
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l'effet étant trop faible par rapport au risque d'effets indésirables. Lorsqu'un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des benzodiazépines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques « Effets indésirables » et « Interactions »), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Une sédation excessive et de longue durée peut survenir chez les personnes âgées suite à la prise de benzodiazépines, susceptible d'entraîner une amnésie antérograde et un risque de chute avec fracture de la hanche [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
  - Prudence en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines avec d'autres sédatifs (antipsychotiques, opioïdes, gabapentine et prégabaline) : le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès est encore plus élevé chez la personne âgée.
  - Les réactions paradoxales aux benzodiazépines surviennent surtout chez les personnes âgées, avec aggravation de l'insomnie, anxiété et même agitation et agressivité.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Certaines benzodiazépines nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté du lorazépam indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif (antipsychotiques, opioïdes, gabapentine et prégabaline) ou à l'alcool.

- Dépression respiratoire, coma et décès en cas d'association de benzodiazépines (ou Z-drugs) et d'opioïdes [*voir Folia de janvier 2019*].
- En cas d'association de benzodiazépines et de clozapine: des cas d'hypotension sévère, de dépression respiratoire et de coma ont été rapportés.
- L'alprazolam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le clobazam est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le diazépam est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel (*hangover*) des benzodiazépines peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule [*voir Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple dans le cadre du travail.
- Une sédation excessive et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées ou avec des benzodiazépines à longue durée d'action, chez les personnes âgées (risque d'amnésie antérograde, risque de chute avec fracture de la hanche [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*]), en présence d'affections hépatiques et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool. L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort.
- Certaines benzodiazépines nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients atteints du syndrome d'apnées du sommeil, les symptômes d'apnée peuvent être plus prononcés.
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Administration et posologie

- Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP.
- Il existe d'importantes différences individuelles en matière de sensibilité aux effets sédatifs des benzodiazépines. Il est dès lors recommandé de toujours débuter par de faibles doses, notamment lorsqu'il y a formation de métabolites actifs comme avec le diazépam et le flurazépam.
- Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, des doses plus faibles sont employées: il s'agit souvent de la moitié de la plus faible dose recommandée.
- **Sevrage progressif des benzodiazépines:**
  - Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, p.ex.à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine.
  - On peut éventuellement passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam (éventuellement en magistrale). Le tableau de conversion ci-après (*Tableau 10.*) peut être utilisé à cette fin; ces données sont approximatives.
  - Ou on peut opter d'arrêter progressivement le produit qui est utilisé, éventuellement sous forme de préparation magistrale.
  - Certains patients sont éligibles au programme de sevrage des benzodiazépines et Z-drugs [*voir Folia de février 2023*].
  - Il n'est pas clair si le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. Par conséquent, en particulier chez les personnes âgées, on optera plutôt pour la diminution progressive du médicament utilisé, en fonction des symptômes cliniques.
  - Dans notre e-learning "*Sevrage progressif des benzodiazépines*", vous trouverez des outils et des conseils pour vous aider dans la procédure de sevrage de ces médicaments.

Tableau 10. Durée d'action et tableau de conversion des benzodiazépines et "Z-drugs" (version 2021)

Principe actif	Durée d'action	Exemple de dose	Dose équivalente de diazepam	Facteur de conversion
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazépam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UC	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazépate	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazépam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazépam	L	10 mg	10 mg	x 1
loflazépate d'éthyle	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
flurazépam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	C	1 mg	10 mg	x 10
lorazépam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormétazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
midazolam	UC	N/A	N/A	N/A
nitrazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazépam	C	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazépam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UC	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	C	10 mg	10 mg	x 1
zopiclone	C	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = demi-vie du principe et de ses métabolites actifs
UC = à durée d'action ultracourte (T1/2 < 5 heures)
C = à courte durée d'action (T1/2 5 à 10 heures)
ML = à durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 10 à 20 heures)
L = à longue durée d'action (T1/2 > 20 heures)
N/A = *not applicable*. Dans son RCP, le midazolam a uniquement pour indications l'anesthésie et les crises convulsives prolongées.

Source: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, RCP

10.1.2. Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)

Positionnement

- Ces médicaments sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action est analogue. Ils ont une courte durée d'action de 6 à 8 heures et ne forment pas de métabolites actifs.
- Concernant la prise en charge générale, *voir 10.1.*, sous "Insomnie".

- Pour le positionnement des Z-drugs chez la personne âgée, voir rubrique “Patients âgés”.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web “*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*”, le zolpidem est considéré comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (*voir 10.1.1.*), y compris de la tolérance et de la dépendance.
- Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme; conduite d’un véhicule, alimentation et actes sexuels pendant le sommeil), amnésie et hallucinations [*voir Folia de décembre 2019*]. Les parasomnies peuvent déjà apparaître à faible dose.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - *Voir Folia de septembre 2023*
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d’emploi des Z-drugs pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). L'arrêt brutal d'une *Z-drug* en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).
  - Premier trimestre: il n’y a pas de données suggérant un risque accru de malformations congénitales, mais les études présentent des limites méthodologiques.
  - Dans quelques études, l’exposition à des Z-drugs au cours du **premier et deuxième trimestre** est associée à un risque d’accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
  - **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome ‘floppy-infant’ (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (entre autres irritabilité, hypertonie, tremblements, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).**
  - L’absence de prise en charge d’une insomnie sévère peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Lorsqu’un traitement est jugé nécessaire pendant la grossesse, nos sources (*voir Intro.2.6.*) recommandent d’opter pour un produit à courte durée d'action et bénéficiant d’un long recul d’utilisation, à administrer à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible.
- **Allaitement**: les données sur l'utilisation des Z-drugs pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient toutefois de rester attentif aux effets indésirables chez l’enfant (entre autres sédation, difficultés de succion).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *voir 10.1.*.
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l’effet étant trop faible par rapport au risque d’effets indésirables.[1] Lorsqu’un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des Z-drugs sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques “Effets indésirables” et “Interactions”), mais certains sont d’autant

plus importants chez le patient âgé.
    - Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des Z-drugs.[4]
    - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
    - La zopiclone nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem et la zopiclone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel avec les Z-drugs peuvent être dangereux lors de la conduite de véhicules [*voir Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple au travail.
- Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des Z-drugs.[4]
- La zopiclone nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Posologie

- Comme pour les benzodiazépines, il est recommandé chez les personnes âgées de prescrire ces produits à une dose plus faible, souvent à demi-dose.
- Sevrage progressif des Z-drugs:
    - Après un traitement prolongé, la dose doit être arrêtée progressivement, comme c'est le cas pour les benzodiazépines (*voir 10.1.1., rubrique "Posologie"*).
    - Certains patients sont éligibles au programme de sevrage des benzodiazépines et Z-drugs [*voir Folia de février 2023*].
    - Dans notre e-learning "*Sevrage progressif des benzodiazépines*", vous trouverez des outils et des conseils pour vous aider dans la procédure de sevrage de ces médicaments.

10.1.3. Mélatonine

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale, *zie 10.1.*, sous "Insomnie".
- Pour le positionnement de la mélatonine chez la personne âgée, voir rubrique *"Patients âgés"*.
- Les RCP des préparations à base de mélatonine à action prolongée mentionnent la prise en charge de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.[25] [26] La place de la mélatonine à action prolongée dans les troubles du sommeil chez l'adulte n'est pas suffisamment étayée par des études randomisées.[3] [4] [27] Le guideline du WOREL *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* indique que, sur la base des preuves existantes, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité et les effets indésirables; on ignore quels sont les effets à long terme.[3]
- Les préparations à libération normale (non modifiée) semblent avoir un effet limité sur les symptômes liés au décalage horaire (indication mentionnée dans le RCP).[26] Dans l'insomnie causée par le travail de nuit (usage *off-label*), un bénéfice limité a été constaté sur la durée du sommeil, mais les preuves sont de faible qualité.[28]
- Certaines préparations à libération normale mentionnent aussi comme indication dans leur RCP l'insomnie chez les enfants avec TDAH à partir de l'âge de 6 ans. Le rapport bénéfice risque dans cette indication est très incertain [voir Folia d'octobre 2025].
- Il existe quelques preuves d'efficacité de la mélatonine à libération prolongée dans les troubles du sommeil associés à l'autisme chez l'enfant (usage *off-label*) [*voir Folia d'avril 2021* et *Folia d'octobre 2022*].

- Il existe très peu de données sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme de la mélatonine.
- En Belgique, de nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine sont disponibles. Il n'existe aucune garantie quant à la qualité de ces compléments, et la dose est souvent inférieure à celle utilisée dans les études.

Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à libération prolongée: insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- Préparation à libération normale: syndrome du décalage horaire chez l'adulte; insomnie chez les enfants avec TDAH à partir de l'âge de 6 ans (certains RCP).

Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence excessive, hypertension, douleurs abdominales [*voir Folia d'avril 2019*].
- Rare: augmentation des convulsions chez les patients épileptiques.
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés.
- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la mélatonine pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la mélatonine pendant l'allaitement (pas d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *zie 10.1.*, sous "Insomnie".
- La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie que recommande le guideline du WOREL chez les personnes âgées est globalement la même que pour les patients plus jeunes (*voir 10.1.*).[1]
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l'effet étant trop faible par rapport au risque d'effets indésirables.[1] Lorsqu'un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les préparations de mélatonine à libération prolongée ont pour indication, dans le RCP, le traitement de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- La mélatonine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuves d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques.
- N'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, quelques cas d'exacerbation ayant été rapportés.

10.1.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *voir 10.1.*
- Pour le positionnement des médicaments à base de plantes chez la personne âgée, voir la rubrique *"Patients âgés"*.

Contre-indications

- Lavandula: insuffisance hépatique.
- Rhodiola rosea: insuffisance hépatique et rénale.

Effets indésirables

- Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.
- Lavande et valériane: symptômes gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Dans 1 étude, l'utilisation de la valériane n'a pas été associée à des effets indésirables sur la grossesse. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour pouvoir se prononcer sur la sécurité d'emploi de la valériane pendant la grossesse.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse des autres préparations à base de plantes mentionnées ci-dessous (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement des préparations à base de plantes mentionnées ci-dessous (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, voir rubrique "Patients âgés" sous *10.1.*
- La préparation à base de Rhodiola rosea nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuves d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- La préparation à base de Rhodiola rosea nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

Posologie

- Valériane:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr avant le coucher
  - tension nerveuse (pas dans tous les RCP)*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 compr 1 à 3 x/jour
- Valériane + mélisse:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 2 compr 1 x/jour avant le coucher
  - tension nerveuse*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr 3 x/jour
- Valériane + passiflore:
  - insomnie et tension nerveuse*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr
  - 1 x/jour avant le coucher; si nécessaire, 1 compr supplémentaire plus tôt dans la soirée

- Crataegus:
  - insomnie et tension nerveuse*: adultes: 1 gél 3 x/jour; adolescents > 12 ans: 1 gél 2 x/jour
- Lavandula:
  - état d'anxiété: adultes: 1 caps 1 x/jour
- Passiflora:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 gél/compr 1 x/jour avant le coucher
  - stress mental* adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 gél/compr 2 x/jour
- Rhodiola:
  - stress et surmenage: adultes 1 compr 2 x/jour, 1 avant le petit-déjeuner et 1 avant le repas de midi

* la terminologie utilisée dans les RCP est très vague; la médicalisation de la tension nerveuse n'est pas une approche fondée, encore moins chez les jeunes que chez les adultes.

10.2. Antipsychotiques

Positionnement

- Pour tous les antipsychotiques, tant leurs propriétés thérapeutiques que leurs effets indésirables peuvent s'expliquer en grande partie par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques.
- *Schizophrénie*
  - Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récidives [*voir Folia de décembre 2022*]. Le choix de l'antipsychotique dépend notamment de la réponse individuelle, des effets indésirables, de l'observance du traitement et du coût.[17 29]
  - Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres idées délirantes, hallucinations, confusion au niveau comportemental et cognitif). Des questions subsistent quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs (apathie, isolement), sur le fonctionnement social et sur les troubles cognitifs. La clozapine pourrait avoir un bénéfice en termes de symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie, mais en raison de sa toxicité hématologique et cardiaque, elle a seulement une place dans la schizophrénie réfractaire et sous stricte surveillance médicale.
  - Il n'existe pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dits "classiques" des antipsychotiques dits "atypiques" (*voir 10.2.4.*).[30] L'efficacité et les effets indésirables des antipsychotiques classiques à faible dose sont comparables à ceux des antipsychotiques atypiques à dose standard. Les antipsychotiques atypiques causent moins d'effets extrapyramidaux.[17 29]
- *Confusion aiguë en dehors du contexte de la démence*
  - Il existe très peu d'études sur la confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence.
  - Voir guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.[22]
  - Selon le guideline du WOREL, il faut toujours exclure les causes somatiques, telles que le sevrage, l'hypoglycémie, l'hypoxie, un AVC, les infections du système nerveux central ou les intoxications. Avant d'initier un traitement médicamenteux, il est important d'appliquer d'abord les mesures non médicamenteuses (par exemple les techniques de désescalade).[22]
  - En cas d'agitation sans signes de psychose, le guideline du WOREl recommande une benzodiazépine (*voir 10.1.1.*). Les benzodiazépines ont probablement un meilleur profil de sécurité que l'halopéridol.[22]
  - En cas de suspicion de psychose, il faut envisager un antipsychotique par voie orale selon le guideline du WOREL. En cas d'agitation sévère mettant en danger le patient ou les autres, le guideline du WOREL recommande l'administration intramusculaire d'halopéridol ou d'une benzodiazépine.[22]
  - En ce qui concerne le recours aux antipsychotiques dans le délire, les données disponibles sont

limitées et de faible qualité, et ne montrent aucun effet sur les symptômes ou la mortalité.[31]

- *Troubles du comportement dans la démence*:
  - Voir rubrique *"Patients âgés"*.
- *Confusion aiguë et psychose associées à la maladie de Parkinson*: l'utilisation d'antipsychotiques n'est pas suffisamment étayée, à l'exception peut-être de la clozapine, et il existe un risque d'aggravation du parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*].[32] [33] En cas d'apparition de symptômes psychotiques, le traitement antiparkinsonien sera réévalué et éventuellement ajusté.[34] La psychose associée à la maladie de Parkinson est mentionnée comme indication dans le RCP de la clozapine, dont l'efficacité est suffisamment démontrée. La prise de clozapine nécessite un contrôle régulier de la formule sanguine et de l'ECG (*voir 10.2.4.*).[33] En présence de contre-indications, la quétiapine est utilisée comme alternative (utilisation *off-label*). La quétiapine est bien tolérée, mais son efficacité n'est pas suffisamment démontrée.[35] La psychose associée à la maladie de Parkinson ne figure pas parmi les indications du RCP de la quétiapine.
- *Sevrage éthylique aigu*: (*voir 10.5.1.*).
- *Troubles bipolaires*: *voir 10.3.8.*
- *Dépression*: en traitement adjuvant de la dépression, les antipsychotiques sont seulement documentés dans le cadre de la dépression résistante en deuxième ligne[36] ou des troubles bipolaires.[37] L'ajout d'antipsychotiques est associé à une augmentation des effets indésirables et le rapport bénéfice/risque en cas d'utilisation prolongée est incertain (*voir 10.3.*)[38] . Pour la plupart des antipsychotiques, la dépression (unipolaire) n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- *Insomnie*: l'utilisation d'antipsychotiques dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques est une utilisation *off-label* et n'est pas scientifiquement fondée.[3]
- *Troubles de la personnalité*: l'utilisation d'antipsychotiques est peu fondée (indication non mentionnée dans les RCP).[39] Il n'existe aucune preuve que les antipsychotiques améliorent les symptômes de base du trouble de la personnalité borderline [*voir Folia de novembre 2023*].
- Certains antipsychotiques ont également pour indication dans le RCP la chorée de Huntington (halopéridol et tiapride) ou les tics, tels que le syndrome de Gilles de la Tourette (halopéridol).

Effets indésirables

- Sédation accrue, hypotension orthostatique, chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*] et troubles sexuels (fréquent: perte de libido, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation; rare: priapisme) [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*]; ces symptômes sont dose-dépendants.
  - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
  - Symptômes extrapyramidaux: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
  - Mesures en cas de symptômes précoces: arrêt du traitement ou réduction de la posologie, ou éventuellement prise unique ou momentanée d'un anticholinergique. L'acathisie est souvent peu influencée par la prise d'un anticholinergique. L'utilisation chronique d'anticholinergiques pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. En Belgique, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est commercialisé pour le traitement de la dystonie aiguë.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique [*voir Folia d'avril 2021*].
  - Elles se manifestent surtout par des mouvements orofaciaux et axiaux involontaires.
  - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
  - Troubles de la déglutition.
- Diminution du seuil convulsif: avec tous les antipsychotiques mais surtout avec la clozapine.
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, qui peuvent se manifester avec tout antipsychotique (voir rubrique *"Précautions particulières"*). Le risque d'une prise de poids cliniquement pertinente en cas de prise chronique est le plus grand avec la clozapine (>75% des patients) et l'olanzapine (>35%). Les autres antipsychotiques atypiques commercialisés en Belgique sont associés à un risque modérément accru (15-25%).[40]
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).
- Des effets indésirables anticholinergiques ont été associés aux antipsychotiques suivants: les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la quétiapine (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- **Risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité chez les personnes âgées atteintes de démence** (*voir la rubrique "Patients âgés"*).
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **Risque de mort subite cardiaque: probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT.** Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque (pour ces facteurs de risque, *voir Intro.6.2.2.*).
- **Syndrome malin des antipsychotiques** (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques) (*voir Intro.6.2.5.*).
- **En cas d'usage parentéral: dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale.** Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.
  - Premier trimestre: certains antipsychotiques (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine) bénéficient d'un long recul d'utilisation, sans effet tératogène avéré. Les données sur les autres médicaments ne sont pas suffisantes pour en évaluer les risques.
  - Troisième trimestre: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).
- Allaitement:
  - L'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).

Patients âgés

- *Troubles du comportement dans la démence*
  - En présence de troubles du comportement dans la démence, il convient de rechercher d'abord le facteur déclenchant, souvent un facteur réversible tel que la constipation, des douleurs, une infection, la médication concomitante.[41]
  - Il existe plusieurs interventions non médicamenteuses qui sont bien documentées dans les troubles

du comportement liés à la démence.[42 43]

- Dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence, les antipsychotiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable, même en présence d'une composante psychotique.[44] Leur efficacité est peu documentée (*voir Folia de décembre 2024*). L'halopéridol et la rispéridone sont les seuls antipsychotiques à avoir comme indication les troubles du comportement liés à la démence dans leur RCP.
- Chez les patients atteints de démence, un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mort subite a été constaté avec les différentes classes d'antipsychotiques.[45] Selon certaines sources, un antipsychotique ne devrait être utilisé que lorsqu'une approche non pharmacologique n'a pas d'effet suffisant ou lorsque les troubles du comportement compromettent la sécurité du patient, de son entourage ou des soignants.[45] Administer dans ce cas la dose la plus faible possible et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement [voir Folia de mai 2020].[42]
- En cas d'amélioration des troubles du comportement, il convient d'arrêter progressivement l'antipsychotique.[34]
- Vous trouverez plus d'informations sur l'approche non médicamenteuse et le bon usage des antipsychotiques dans le module-learning *Troubles du comportement liés à la démence*.
- Sevrage progressif:
  - Certaines données indiquent qu'un sevrage progressif des antipsychotiques peut être réalisé avec succès chez les personnes atteintes de démence après un usage prolongé (⩾ 3 mois) pour des troubles du comportement.[46]
  - Vous trouverez plus d'informations sur le sevrage progressif des antipsychotiques dans les modules e-learning *Médicaments chez la personne âgée – Déprescription* et *Troubles du comportement liés à la démence*.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (halopéridol, rispéridone) indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

- *Délirium*
  - Le traitement du délirium consiste à prendre en charge la cause sous-jacente et à mettre en place des mesures de soutien non médicamenteuses.[47]
  - L'efficacité des antipsychotiques pour combattre les symptômes du délirium n'est pas démontrée de façon univoque. La mise en route en routine d'un traitement médicamenteux n'est pas conseillée en raison des effets indésirables potentiels. Un traitement médicamenteux est uniquement indiqué pour lutter contre l'anxiété avec hallucinations ou idées délirantes, en cas d'agitation nocturne et/ou perturbations du rythme jour-nuit, en cas d'agitation motrice importante (prévention des blessures) ou pour permettre un examen ou traitement essentiel.[47]
  - Le sigle "80+" à côté de l'halopéridol indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation d'antipsychotiques sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Chez les personnes âgées, il est souvent plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP et d'augmenter très progressivement la dose si nécessaire.
  - Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents chez les personnes âgées.
  - Certains antipsychotiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et de déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - Certains antipsychotiques sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).

- Les antipsychotiques ont été associés à un risque accru de chute chez les personnes âgées.[48] [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprocinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.
- Antihypertenseurs et alpha-bloquants (utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate): augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

Administration et posologie

- En raison du risque d'effets indésirables graves, il est préférable de garder la dose aussi faible que possible, et la durée de traitement aussi courte que possible, en particulier chez les personnes âgées. Chez les patients atteints de schizophrénie, il existe toutefois des données en faveur d'un traitement antipsychotique à long terme en prévention de récidives [*voir Folia de décembre 2022*].
- Nous ne mentionnons pas les posologies pour les indications psychiatriques, en raison de la très grande variabilité des posologies mentionnées dans les RCP. La posologie est déterminée en concertation avec le psychiatre et adaptée individuellement, en se basant sur la réponse clinique, l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et métaboliques, et le degré de sédation.
- Chez les personnes âgées, il est souvent plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP.
- Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.
- Sevrage progressif: des symptômes de sevrage ont été décrits lors de l'arrêt brutal des antipsychotiques (notamment troubles gastro-intestinaux, agitation, anxiété, dyskinésie, acathisie), mais on ne dispose pas de preuves de bonne qualité à ce sujet. Il paraît prudent d'arrêter le traitement de manière progressive.
- L'administration intramusculaire de préparations dépôt (signalées au niveau des spécialités par la mention "à libération prolongée") peut favoriser l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique. Mais une telle administration ne favorise pas un suivi régulier, et la présence prolongée de la préparation dépôt dans l'organisme peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables graves [*voir Folia de mars 2013*, *Folia de novembre 2018* et *Folia d'août 2022*].

10.2.1. Phénothiazines et thioxanthènes

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- Les phénothiazines et les thioxanthènes se ressemblent fort d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique. La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie en autres troubles psychotiques.
- Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire.
- Agitation psychomotrice.

Contre-indications

- Dépression du système nerveux central, états comateux.
- Clotiapine: aussi antécédents d'épilepsie ou/et facteurs de prédisposition.
- Flupentixol et zuclopenthixol: aussi collapsus circulatoire.
- Prothipendyl et clotiapine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Prothipendyl: aussi grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
- Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestatique ou dermatose allergique.
- Pigmentation cutanée et photosensibilité.
- Effets anticholinergiques plus marqués pour les phénothiazines (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les phénothiazines sont (fortement) anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- Le zuclopenthixol est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- Les phénothiazines sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Lévomépromazine: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.1.1. Phénothiazines

10.2.1.2. Thioxanthènes

10.2.1.3. Clotiapine

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

Positionnement

- Cette association fixe d'un antidépresseur et d'un antipsychotique a pour indication la dépression. Elle est souvent utilisée *off label* comme sédatif ou en cas de plaintes somatiques sans explication médicale. Le mélitracène (un antidépresseur tricyclique) est sous-dosé comme antidépresseur. L'association a un rapport bénéfice/risque défavorable, compte tenu des effets indésirables (surtout sédation et dystonies aiguës et tardives) et des interactions des deux composants.

10.2.2. Butyrophénones et diphénylpipéridines

Positionnement

- *Voir 10.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie en autres troubles psychotiques.
- Épisodes maniaques dans le trouble bipolaire.
- Agitation psychomotrice.
- Agressivité et symptômes psychotiques dans la démence.
- Halopéridol: aussi délirium, tics chez les patients sévèrement atteints, agressivité dans le cadre de troubles du développement, mouvements choréiques de la maladie de Huntington.

Contre-indications

- Dépression du système nerveux central, états comateux.
- Maladie de Parkinson.
- Dropéridol, halopéridol et pimozide: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Brompéridol : aussi dépression.
- Dropéridol: aussi dépression sévère, phéochromocytome.
- Halopéridol: aussi démence à corps de Lewy, paralysie supranucléaire progressive.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; ces médicaments entraînent moins de sédation et d'hypotension orthostatique que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des butyrophénones et diphénylpipéridines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
    - Sédation excessive, hypotension orthostatique, chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de*

chute].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Certaines butyrophénones nécessitent une attention particulière en cas de maladie ré-nale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

- Le sigle "80+" à côté de l'halopéridol indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- L'halopéridol est un substrat du CYP1A2, CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le pimozide est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le dropéridol est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- Dropéridol, halopéridol et pimozide : ces médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- Une prudence particulière s'impose chez la personne âgée en raison du risque de sédation accrue, d'hypotension orthostatique et de chutes [voir *e-learning Médicaments et risque de chute*].
- Certaines butyrophénones nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Administration et posologie

- *Voir 10.2.*
- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.2.1. Butyrophénones

10.2.2.2. Diphénylpipéridines

10.2.3. Benzamides

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- Le sulpiride à faible dose est utilisé dans la dépression et l'anxiété (indications figurant dans le RCP) et les symptômes somatiques sans explication médicale (indication ne figurant pas dans le RCP), mais ces utilisations sont très peu documentées.[49] À forte dose, le sulpiride est indiqué dans la schizophrénie selon le RCP, mais cette utilisation est peu étayée.[50]
- L'amisulpride, apparenté au sulpiride, a seulement pour indication la schizophrénie dans le RCP.[51] Ce médicament est parfois utilisé *off-label* dans le traitement de la dépression, une utilisation peu documentée ; le traitement est souvent interrompu en raison d'effets indésirables.[49]
- Le tiapride a comme indication spécifique dans le RCP les états d'agitation psychomotrice lors d'un

sevrage alcoolique, une indication qui repose sur des données restreintes (*voir 10.5.1.*).[52] L'utilisation du tiapride dans la chorée de Huntington est à peine documentée.[53]
- Le métoclopramide, une benzamide, n'exerce pas d'effet antipsychotique mais présente toutefois certains effets indésirables des antipsychotiques; il est repris avec les antiémétiques (*voir 3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie.
- Anxiété.
- Dépression psychotique et dépression résistante.
- Agressivité chez le patient éthylique.
- Chorée dans la maladie de Huntington.

Contre-indications

- Tumeurs dépendantes de la prolactine.
- Phéochromocytome.
- Sulpiride: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Tiapride: aussi maladie de Parkinson.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; surtout des effets extrapyramidaux et endocriniens (hyperprolactinémie avec gynécomastie et aménorrhée).

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique “Patients âgés”.
- Les benzamides nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, parce qu’ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- L’amisulpride est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- Sulpiride: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- Les benzamides nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d’insuffisance hépatique.
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d’un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.4. Antipsychotiques atypiques

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- L'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques "atypiques". L'amisulpiride (*voir 10.2.3.*) est également souvent repris dans ce groupe. Les antipsychotiques atypiques ne forment pas un groupe homogène, ni en ce qui concerne leur profil pharmacologique, leur efficacité ou leurs effets indésirables.
- La clozapine a uniquement comme indications, dans le RCP, la schizophrénie résistante au traitement et la psychose associée à la maladie de Parkinson. Le traitement doit être suivi de près, notamment en raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques.[29] Si la clozapine est réintroduite trop brusquement après une période d'interruption, des effets indésirables cardiaques ou neurologiques peuvent survenir [*voir Folia de septembre 2022*].
- La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque [*voir Folia de janvier 2015*].
- Certains antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés en cas d'agitation et d'agressivité dans le cadre d'une démence (*voir 10.2.*, rubrique *"Patients âgés"*). Il s'agit d'une utilisation *off-label*, sauf pour la rispéridone.
- Trouble bipolaire [54]
  - L'aripiprazole, l'asénapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone ont une efficacité prouvée dans les épisodes maniaques.
  - La quétiapine a prouvé son efficacité dans les épisodes dépressifs.
  - L'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine ont prouvé leur efficacité comme traitement d'entretien en prévention de nouveaux épisodes.

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie.
- Troubles bipolaires.
- Psychose dans la maladie de Parkinson.
- Agitation psychomotrice.
- Agressivité dans la maladie d'Alzheimer.
- Agressivité et troubles du comportement chez les enfants présentant un retard mental.
- Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs.

Contre-indications

- Clozapine **(médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite)**: cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, collapsus circulatoire ou dépression du système nerveux central, épilepsie non contrôlée; insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique aiguë, insuffisance hépatique sévère (RCP); iléus paralytique.
- Olanzapine: glaucome à angle fermé.
- Sertindole: insuffisance hépatique sévère (RCP); hypokaliémie ou hypomagnésémie; insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmies ou bradycardie; allongement de l'intervalle QT.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*

- Effets indésirables métaboliques très fréquents: prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie; hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques.
- Leucopénie et neutropénie (rare).
- Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, hyperphagie boulimique).
- Cariprazine: aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques.
- **Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite): de plus, agranulocytose**; effets anticholinergiques (*Intro.6.2.3.*).
- La clozapine (et rarement la quétiapine et la rispéridone): myocardite **(au cours des premières semaines de traitement) et cardiomyopathie.**
- **Olanzapine à libération prolongée: syndrome post-injection** avec sédation (allant d'une sédation légère au coma), délires, symptômes extrapyramidaux, discours incohérent, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions.
- Quétiapine et clozapine: aussi colite ischémique.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- Pour les antipsychotiques utilisés dans le traitement du délire et des troubles du comportement associés à la démence, *voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - *Risque de surdosage* en cas d'utilisation incorrecte du dispositif doseur de la rispéridone.
  - La clozapine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
  - La plupart des antipsychotiques atypiques sont des substrats des isoenzymes CYP (voir rubrique "Interactions"). Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs puissants de ces isoenzymes CYP (par exemple, ISRS ou antimycosiques) peut entraîner une augmentation de leur concentration, et ainsi un risque accru d'effets indésirables.
  - Certains antipsychotiques atypiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - Certains antipsychotiques atypiques sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*)
- Le sigle "80+" à côté de la rispéridone indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- Clozapine: risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse; risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool; des cas d'hypotension sévère, de dépression respiratoire et de coma ont été rapportés lors de l'association avec des benzodiazépines.
- L'asénapine est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- L'aripiprazole est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La clozapine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'olanzapine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La rispéridone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- En cas d'antécédents de leucopénie ou de neutropénie, il est recommandé de surveiller le nombre de globules blancs au cours des premiers mois.
- Certains antipsychotiques atypiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- La clozapine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*).
- La plupart des antipsychotiques atypiques sont des substrats des isoenzymes CYP (voir rubrique "Interactions"). Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs puissants de ces isoenzymes CYP (par exemple, ISRS ou antimycosiques) peut entraîner une augmentation de leur concentration, et ainsi un risque accru d'effets indésirables.
- Certains antipsychotiques atypiques sont (fortement) anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.
- Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine et l'ECG avant et pendant le traitement.
- Olanzapine à libération prolongée: en raison du risque de syndrome post-injection, le RCP recommande **une surveillance sur site 3 heures après l'injection** [*voir Folia de novembre 2018*].
- Rispéridone solution: *risque de surdosage* en cas d'utilisation incorrecte du dispositif doseur de la rispéridone.
- Sertindole: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.3. Antidépresseurs

Positionnement

- Les antidépresseurs sont classés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur mode d'action. La sélectivité de leur mécanisme d'action n'est cependant jamais complète. Ces médicaments ont souvent également d'autres indications que la dépression.
- *Dépression*
  - Voir le guideline belge *La dépression chez l'adulte* et les *Folia de juillet 2018* pour plus de détails.
  - Évaluation de la dépression et place des antidépresseurs
    - Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (évaluation du poids de la souffrance éprouvée, l'influence sur le fonctionnement et le risque suicidaire). Il est également important d'exclure une dépression psychotique, ou un épisode

dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire.[55]

- En cas de dépression légère (à modérée), le guideline belge recommande d'éviter la prescription systématique d'antidépresseurs, en raison du rapport coût-bénéfice défavorable, et d'envisager des mesures non médicamenteuses, telles que des conseils sur le mode de vie et un soutien psychologique.[55]
- En cas de dépression (modérée à) sévère, le traitement combiné d'un antidépresseur et d'une psychothérapie s'est avéré efficace dans les études cliniques.[55]

- Choix de l'antidépresseur
  - Dans les populations en première ligne, la plupart des études ont été réalisées avec un ISRS ou un ATC. Les autres antidépresseurs (notamment les IRSN, la bupropione, les inhibiteurs des monoamine-oxydases) ne sont pas considérés comme des options de première ligne par le guideline belge.[55]
  - Il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action des antidépresseurs donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Il n'est par exemple pas prouvé que, dans la dépression, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) diffère de celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le choix sera déterminé essentiellement par la comorbidité, les traitements antidépresseurs antérieurs, les contre-indications, les effets indésirables, les interactions avec d'autres médicaments, le coût du traitement et la préférence du patient.[55] [56] En cas de surdosage, les ATC sont potentiellement létaux en raison de troubles irréversibles de la conduction cardiaque.[55] [56]
  - Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est indiqué dans les symptômes dépressifs légers à modérés selon le RCP. Son utilisation dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayée et il existe des interactions avec d'autres médicaments. Le millepertuis est déconseillé dans le guideline belge.[55]
- Évaluation et arrêt du traitement antidépresseur
  - Les patients peuvent présenter une amélioration dès les deux premières semaines, mais parfois l'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste qu'après cinq à huit semaines.[56] Une réponse positive au traitement dans les deux premières semaines semble un facteur prédictif du succès du traitement antidépresseur.[56]
  - Le risque de rechute étant plus élevé si les antidépresseurs sont arrêtés directement après l'amélioration des symptômes, une phase de consolidation suffisamment longue est prévue. En cas de bonne réponse au traitement initial, le guideline belge recommande de poursuivre le traitement antidépresseur pendant au moins 6 mois (6 à 12 mois chez les patients âgés) pour éviter une rechute. Ceci est expliqué au patient dès le début du traitement. Si le patient est disposé à combiner le traitement d'entretien avec une psychothérapie, cette option est à priviligier. Si le patient refuse le traitement combiné, il est possible d'opter soit pour une psychothérapie soit un traitement médicamenteux, en concertation avec le patient. Les différentes options semblent avoir, à long terme, une efficacité comparable, mais le traitement combiné réduit le risque de rechute en cas de dépression sévère.[55]
  - Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante ou en l'absence de réponse, le guideline belge conseille de demander l'avis d'un psychiatre.[55]
  - Il y a un biais important au niveau des publications qui induit une surestimation de l'effet des antidépresseur.[55]
  - L'arrêt brutal d'un antidépresseur expose à un risque élevé de symptômes de sevrage. Il est préférable d'en informer le patient dès l'initiation du traitement médicamenteux (voir la *rubrique "Administration et posologie"* et *Folia de janvier 2024*).
- Enfants et adolescents
  - Chez les enfants et les adolescents dépressifs, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante. En particulier au début du traitement, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté [*voir Folia de novembre 2015*].[57] L'effet des

antidépresseurs sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental n'est pas suffisamment documenté. La plupart des données sur l'usage d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine.[57] La fluoxétine est le seul antidépresseur indiqué dans la dépression chez l'enfant et l'adolescent selon le RCP.
    - Des données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adultes dépressifs, en particulier au début du traitement. L'augmentation d'idées suicidaires ne peut être exclu pour aucun antidépresseur. D'un autre côté, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication à l'usage d'antidépresseurs. En cas de surdosage, le risque d'issue fatale est plus élevé avec les ATC qu'avec les autres antidépresseurs.
- Selon le guideline belge, l'instauration d'un antipsychotique n'a pas de place dans le traitement en première ligne de la dépression, en raison des questions importantes qui subsistent sur le rapport bénéfice/risque.[24]
- Dépression avec comorbidité
    - Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée[54] (*voir 10.3.8.*) [*voir Folia de mars 2025*]. Les antidépresseurs peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le contexte d'un trouble bipolaire. Ce risque semble plus élevé avec les ATC et la venlafaxine.[17]
    - Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant de dépression, l'utilité des antidépresseurs n'est pas suffisamment prouvée.[55] Il est important de distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif, mais le diagnostic n'est pas simple. Le *guideline pluridisciplinaire du WOREL relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches* recommande une évaluation en deuxième ou troisième ligne.[58]
    - Dans la dépression liée à la maladie de Parkinson, la place des antidépresseurs est incertaine en raison du manque d'études contrôlées. Il existe quelques données positives avec les ATC, les ISRS et les IRSN, mais ces données restent très limitées.[59]
- *Anxiété*
    - Troubles obsessionnels compulsifs: les ATC, les IMAO, les ISRS et la clomipramine ont une efficacité prouvée dans cette indication (indication mentionnée dans le RCP de ces produits).[60]
    - Trouble panique (formes sévères): les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP) et la venlafaxine (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[61 62 63]
    - Trouble anxieux généralisé (formes sévères) : les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP) et les IRSN (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[61 64]
    - Phobie sociale (formes sévères): les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP), et la venlafaxine (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[8]
    - Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP), comparable à l'approche psychothérapeutique.[65]
- *Autres pathologies*
    - Boulimie nerveuse: la fluoxétine est le seul antidépresseur dont le RCP reprend la boulimie comme indication (appuyée par des études cliniques) , en complément d'une psychothérapie. C'est le médicament le plus étudié.[66]
    - Prévention de la migraine: l'amitriptyline a une efficacité prouvée (indication mentionnée dans son RCP) (*voir 10.9.2.*); l'utilisation d'ISRS et de la venlafaxine est *off-label* et n'est pas étayée.[67]
    - Douleurs neuropathiques: cette indication figure dans le RCP de la duloxétine et de l'amitriptyline. En particulier pour la duloxétine, il existe des preuves d'efficacité à court terme; le profil d'efficacité ou d'innocuité à long terme n'est pas suffisamment bien documenté [*voir Folia de février 2024*] (*voir 8.1.*).
    - Douleurs lombaires: les IRSN sont parfois utilisés off-label dans cette indication. Leur effet sur l'intensité des douleurs est toutefois limité et ils exposent à un plus grand risque d'effets indésirables.[68]

- Éjaculation prématurée: la dapoxétine (indication mentionnée dans le RCP, *voir 7.4.*) et les autres ISRS utilisés (*off-label*) ont un rapport bénéfice/risque douteux [*voir Folia de janvier 2022*].
- Enurésie nocturne: indication mentionnée dans le RCP de l'imipramine et de l'amitriptyline, chez les enfants à partir de 6 ans après exclusion de causes organiques et après échec des autres mesures. Les ATC ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans cette indication.[69]
- Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone, la miansérine, la mirtazapine) est *off-label* et n'est pas suffisamment étayée. Leur profil d'efficacité et de sécurité (notamment le risque d'un effet résiduel ou "hangover") est à peine documenté dans cette indication.[2] En raison du manque de preuves scientifiques et de leurs effets indésirables, l'utilisation d'antidépresseurs à effet sédatif est déconseillée dans le guideline WOREL sur *la prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* [*voir Folia de juin 2019*].[70]
- Troubles de la personnalité: l'utilisation d'antidépresseurs dans les troubles de la personnalité sans dépression associée est une utilisation *off-label* qui est à peine documentée.[71] [72]
- Syndrome prémenstruel sévère: les ISRS ont une efficacité prouvée (utilisation *off-label*).[73] La venlafaxine[73] et la clomipramine[74] ont également une efficacité prouvée (utilisations *off-label*).
- Pour faciliter le sevrage tabagique, la bupropione (syn. Amfébutamone) et la nortriptyline sont utilisées (*voir 10.5.2.*). Cette indication figure dans le RCP de la bupropione, mais pour la nortriptyline, il s'agit d'une utilisation *off-label*.
- Incontinence d'effort chez la femme: la spécialité à base de duloxétine utilisée dans cette indication n'est plus commercialisée (voir *Nouveautés médicaments d'avril 2025*). Son rapport bénéfice/risque était défavorable en raison de preuves d'efficacité limitées et de son profil de sécurité défavorable. Dans l'incontinence d'effort, les exercices de renforcement du plancher pelvien constituent la base du traitement (*voir 7.1.*).

Effets indésirables

- Les effets indésirables spécifiques aux sous-classes sont discutés dans les rubriques qui les concernent.
- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme), qui persistent parfois très longtemps après l'arrêt d'un ISRS ou d'un IRSN [*voir Folia de mars 2020*].
- Tremblements et sudation excessive.
- Manifestations de sevrage avec p.ex. des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs (*voir 10.3.*).
- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine [*voir Folia de novembre 2024*].
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC et apparentés, les ISRS et la bupropione (*voir Intro.6.2.8.*).
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS.
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les IRSN, *voir Folia de juin 2016*).
- Risque accru d'agressivité et d'idées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement: celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS (*voir la rubrique "Positionnement"*).
- Risque accru de chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- **En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

- Grossesse

- Le fait de ne pas traiter une dépression sévère pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. L'interruption brutale du traitement doit certainement être évitée. Cependant, **il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse.**
- **Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur.** La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS fluoxétine, citalopram et sertraline, les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline, et la duloxétine. **Un risque légèrement accru de malformations cardiaques ne peut être exclu avec la paroxétine ou avec d'autres ISRS.**
- Un risque accru d'accouchement prématuré ne peut être exclu avec les ISRS et les IRSN.
- Des signaux d'un risque accru d'hémorragie du post-partum ont été détectés suite à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN en fin de grossesse.
- Des signaux d'un risque accru d'hypertension gravidique et/ou de pré-éclampsie ont été détectés suite à l'utilisation d'antidépresseurs, en particulier l'utilisation d'IRSN au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Les données sur l'utilisation de la bupropione pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la réboxétine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère peu de temps avant l'accouchement:
  - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine, mirtazapine);
  - effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.

- Allaitement
  - En général, les antidépresseurs ont un passage limité dans le lait maternel. Il est conseillé de surveiller le nourrisson pour détecter d'éventuels effets, tels que sommeil perturbé, somnolence, irritabilité.
  - Les données d'utilisation des ISRS pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La paroxétine et la sertraline bénéficient d'un long recul d'utilisation et leurs concentrations plasmatiques chez le nourrisson sont très faibles.
  - Les données d'utilisation des antidépresseurs tricycliques pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La nortriptyline, l'imipramine et la dosulépine bénéficient du plus long recul d'utilisation.
  - Duloxétine, mirtazapine, trazadone et venlafaxine: les données d'utilisation de ces produits pendant l'allaitement sont généralement rassurantes.
  - Agomélatine, eskétamine, miansérine, IMAO, millepertuis, réboxétine et vortioxétine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Chez les personnes âgées présentant des symptômes dépressifs, il convient de tenir compte, dans le diagnostic différentiel, des maladies somatiques, des problèmes normaux liés à l'âge avancé et de la démence.[24]
- Les médicaments suivants peuvent provoquer une humeur dépressive : les bêta-bloquants non sélectifs à action centrale (par exemple, le propranolol), les benzodiazépines et autres médicaments dépresseurs du

système nerveux central, les antihypertenseurs à action centrale (par exemple la méthyldopa), la flunarizine, les corticostéroïdes systémiques, l'interféron-alpha, la méfloquine et le modafinil.[24]

- La prise en charge non médicamenteuse qui est recommandée pour traiter la dépression chez la personne âgée est globalement la même que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Positionnement").[24]
- Le médecin évaluera toujours, en concertation avec le patient, le rapport bénéfice/risque individuel d'un traitement antidépresseur, en prenant en compte la gravité de la dépression, les bénéfices attendus du traitement et le risque d'effets indésirables, une évaluation parfois difficile.[24]
- Chez les personnes âgées, le traitement doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois après la rémission.[24]
- Les antidépresseurs ont été associés à un risque accru de chute chez les personnes âgées.[48] [75] [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*]
- Les RCP mentionnent généralement une dose journalière réduite pour les personnes âgées. Consulter le RCP pour vérifier la dose recommandée.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
  - Principaux antidépresseurs sérotoninergiques:
    - les ISRS, y compris la dapoxétine;
    - duloxétine et venlafaxine;
    - clomipramine, imipramine;
    - vortioxétine;
    - moclobémide;
    - trazodone.
  - Autres antidépresseurs pour lesquels un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées:
    - la bupropione;
    - le lithium;
    - la mirtazapine;
    - l'amitriptyline, la dosulépine, et la nortriptyline;
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*). En particulier l'association d'un IMAO avec un ISRS doit être évitée.
- Sédation accrue en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone), avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, la carbamazépine.
- **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques pouvant être fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs**. D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur; en cas d'arrêt de la fluoxétine, il est préférable d'attendre 5 semaines (étant donné que la norfluoxétine, le métabolite actif de la fluoxétine, a une durée de demi-vie de plus de 7 jours).

Administration et posologie

- La posologie doit être déterminée individuellement.
- Dans la dépression, il est recommandé de débuter avec une faible dose, et si nécessaire, de l'augmenter

après quelques semaines en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.

- En ce qui concerne la meilleure façon d'administrer la dose journalière des antidépresseurs, en une prise le soir ou en plusieurs prises journalières, il n'existe pas de données probantes. L'administration le soir est souvent préférable pour éviter un effet sédatif gênant pendant la journée avec l'amitriptyline, l'imipramine, la fluvoxamine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et la trazodone. En revanche, les antidépresseurs non sédatifs sont administrés de préférence en journée vu qu'ils peuvent provoquer une insomnie.
- Après disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 6 mois après un premier épisode. En cas de dépression sévère et récidivante, un traitement d'entretien de longue durée est parfois proposé.
- Sevrage progressif: [*voir Folia de janvier 2024* et l'e-learning *Arrêt progressif des antidépresseurs*]
  - Les symptômes de sevrage à l'arrêt d'un antidépresseur sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois.
  - L'arrêt progressif du traitement réduit le risque de symptômes de sevrage.
  - Des symptômes de sevrage sévères peuvent nécessiter la reprise de l'antidépresseur ou une réaugmentation de la dose, avant de reprendre un schéma de sevrage plus progressif.
  - Dans le cas de la fluoxétine, un sevrage plus rapide peut être mené, s'agissant d'une molécule à longue demi-vie.
- Lors du passage d'un antidépresseur à un autre, il faut tenir compte de la demi-vie des deux médicaments; ceci exige un suivi strict des symptômes de sevrage éventuels.
- En cas d'administration parentérale d'un antidépresseur, l'effet thérapeutique n'apparaît pas plus rapidement que lors de l'administration par voie orale.
- Pour les médicaments repris ci-dessous, la posologie mentionnée est celle pour la dépression, sur base du RCP. Il s'agit de la posologie la plus couramment utilisée en première ligne. La dose initiale ("start") et la dose journalière maximale sont mentionnées entre parenthèses.
- Dans les RCP, une plus faible dose journalière est généralement mentionnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, et pour les personnes âgées. Voir RCP à ce sujet.

10.3.1. Inhibiteurs de recapture sélectifs

10.3.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces médicaments inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS) ou de la noradrénaline (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline).
- Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les ISRS disponibles.
- La dapoxétine, un ISRS utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce, est reprise en *7.4.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Trouble obsessionnel compulsif.
- Trouble panique (certains RCP).
- État de stress post-traumatique (certains RCP).
- Trouble d'anxiété sociale (certains RCP).
- Trouble d'anxiété généralisée (certains RCP).
- Boulimie nerveuse (certains RCP).

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).
- Citalopram et escitalopram: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont considérées comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements, akathisie, parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*].
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [*voir Folia mars 2020*].
- Comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) [*voir Folia juin 2020*].
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses [*voir Folia d'avril 2005*]; risque majoré d'hémorragies gastro-intestinales en cas d'utilisation concomitante d'AINS [*voir Folia d'avril 2024*].
- Risque de convulsions et de crises d'épilepsie (*voir Intro.6.2.8.*).
- Paroxétine: aussi effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Citalopram et escitalopram: aussi **allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*); maculopathie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.***.**
- **Suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.**
- **Surtout avec la paroxétine: suspicion d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.**
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**
- Futures pères: les ISRS peuvent altérer la qualité du sperme [voir Folia mai 2024].

Patients âgés

- Pour la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des ISRS sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Risque de chute [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Prudence chez les patients ayant (des antécédents d') un glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
  - En cas d'utilisation de diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse): tenir compte du risque d'hyponatrémie, qui peut entraîner une confusion et des convulsions.
  - Certains ISRS nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - La paroxétine est fortement anticholinergique: la prudence est de mise, en particulier chez les

personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
    - Certains ISRS sont des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Le sigle "80+" à côté de la sertraline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Risque accru des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques.
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
- Paroxétine: aussi risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques.
- Citalopram et escitalopram: aussi risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments avec un risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Les ISRS sont des substrats et des inhibiteurs des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); ils diffèrent entre eux quant à leur effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP, mais la signification clinique de certaines de ces interactions n'est pas claire.
    - Le citalopram et l'escitalopram sont des substrats du CYP2C19 et CYP2D6 et des inhibiteurs du CYP2D6; le citalopram est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - La sertraline est un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - La fluoxétine est un substrat du CYP2C9 et CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6.
    - La fluvoxamine est un substrat du CYP1A2 et CYP2D6 et un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
    - La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp.

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance hépatique, la posologique de certains ISRS devra être adaptée.
- Prudence chez les patients ayant (des antécédents d') un glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*).
- Certains ISRS nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Citalopram et escitalopram: ces médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- En cas d'utilisation de diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse): tenir compte du risque d'hyponatrémie, qui peut entraîner une confusion et des convulsions.
- Risque de chute chez la personne âgée [voir e-learning Médicaments et risque de chute].
- La paroxétine est fortement anticholinergique : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Prudence chez les patients parkinsoniens (effets extrapyramidaux).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. L'atomoxétine, un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est discutée en *10.4.*.
- L'efficacité de la réboxétine est très contestée.[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression

Contre-indications

- Association d'inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés"
- La réboxétine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*)

Interactions

- *Voir 10.3.*
- La réboxetine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2. Inhibiteurs de recapture non sélectifs

10.3.2.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables, p.ex. les effets anticholinergiques, antihistaminiques et α_1-bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Amitriptyline: aussi douleurs neuropathiques; prophylaxie de la migraine; prophylaxie de la céphalée de tension chronique.
- Amitriptyline et imipramine: aussi énurésie nocturne (mais voir la rubrique "Positionnement").

- Clomipramine: aussi trouble obsessionnel compulsif.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions")*.
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies cardiaques, troubles de la conduction cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- L'amitriptyline, la dosulépine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Prise de poids.
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées; en cas de surdosage, des troubles du rythme (p.ex. torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir.
- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs de ce groupe sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Chez les patients âgés, la prise en charge des douleurs neuropathiques est la même que chez les patients plus jeunes, *voir 8.1.* rubrique "Positionnement".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des ATC sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Le risque d'effets indésirables et d'interactions doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine).
  - La dosulépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les TCA et apparentés sont fortement anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* en *Folia de novembre 2024*).
- Le sigle "80+" à côté de la nortriptyline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés.
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p.ex. comme décongestionnants, avec la

plupart des ATC ou apparentés.
- L'amitriptyline est un substrat du CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La clomipramine est un substrat du CYP1A2, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La nortriptyline est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2, CYP2C9 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Médicaments potentiellement constipants (dont opioïdes, autres antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1, diurétiques, vérapamil, diltiazem, amlodipine, ondansétron, moxonidine, clonidine): augmentation du risque de constipation.

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*).
- Nortriptyline: prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- La dosulépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine).
- Les ATC et apparentés sont fortement anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces antidépresseurs inhibent à des degrés variables la recapture aussi bien de la noradrénaline que de la sérotonine. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques et apparentés, ils interagissent très peu avec d'autres récepteurs et n'ont pas d'effets anticholinergiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Trouble anxieux généralisé.
- Duloxétine: aussi douleurs neuropathiques périphériques diabétiques.
- Venlafaxine: aussi trouble d'anxiété sociale, trouble panique.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions").*
- Duloxétine: aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).
- Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée. Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la venlafaxine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal.
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [*voir Folia de mars 2020*].
- Manifestations extrapyramidales telles que akathisie.

- Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.
- Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés); abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance (*voir Folia de février 2020*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Chez les patients âgés, la prise en charge des douleurs neuropathiques est la même que chez les patients plus jeunes, *voir 8.1.* rubrique "Positionnement".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des IRSN sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Surveiller la tension artérielle avant et pendant le traitement en cas de troubles cardiovasculaires connus.
  - La prudence est de mise chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
  - Surveiller le taux de sodium avant le traitement et après 3-4 semaines en raison du risque d'hyponatrémie chez les personnes âgées.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de la duloxétine indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie lors de l'association avec des diurétiques.
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La venlafaxine est un substrat du CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Surveiller la tension artérielle avant et pendant le traitement en cas de troubles cardiovasculaires connus.
- La prudence est de mise chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
- Prudence chez les patients à risque accru d'hyponatrémie.
- Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas d'insuffisance hépatique (*voir Intro.6.1.3.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. La bupropione est aussi utilisée (sous le nom de spécialité Zyban®) pour faciliter l'arrêt du tabagisme (*voir 10.5.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions").*
- Antécédents de convulsions, boulimie nerveuse ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage brusque à l'alcool ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3. et 10.5.2.1.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation de ces médicaments sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - La bupropione est un inhibiteur puissant des isoenzymes CYP (voir *tableau Ic dans Intro. 6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
  - La bupropione nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- La bupropione peut renforcer les effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*) et les patients atteints de maladies cardiovasculaires.
- La bupropione nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.3. Inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La phénelzine, un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B, n'est plus commercialisée mais peut être prescrite en préparation magistrale. La phénelzine étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.[24]
- Le moclobémide est un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A. Le moclobémide étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.[24] Il n'est plus commercialisé depuis décembre 2025.
- Certains inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés dans la maladie de Parkinson (*voir 10.6.5.*) et ne sont pas utilisés comme antidépresseurs.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*) et de dextrométhorphane.
- Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
- Moclobémide: aussi galactorrhée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- **Crises hypertensives graves pouvant être fatales, avec la phénelzine, et dans une moindre mesure, avec le moclobémide, en cas de prise d'aliments ou de boissons riches en tyramine (fromages et vins par exemple) ou de sympathicomimétiques (y compris les stimulants centraux, la lévodopa, le néfopam), ou en cas d'anesthésie générale.**

Précautions particulières

- Moclobémide: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

10.3.4. Antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Les médicaments de ce groupe agissent principalement sur des neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, ...). La miansérine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2-adrénergiques présynaptiques. La trazodone est un antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques et inhibe aussi la recapture de la sérotonine. La mirtazapine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2-adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H_1 postsynaptiques. L'agomélatine est un agoniste au niveau des récepteurs de la mélatonine et un antagoniste au niveau de certains récepteurs de la sérotonine.
- Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine n'est pas clair: l'efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et des effets indésirables graves peuvent survenir [*voir Folia de janvier 2016*]. L'agomélatine est déconseillée dans le guideline belge sur la dépression chez l'adulte.[24]
- La trazodone est utilisée (généralement à faibles doses) dans les troubles du sommeil en raison de ses propriétés sédatives. Les troubles du sommeil ne figurent pas parmi les indications du RCP. Son profil d'innocuité en tant que sédatif est très peu documenté. Selon le guideline belge sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*, son utilisation dans l'insomnie est à éviter.[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions"*).
- Agomélatine: taux de transaminases 3 fois plus élevés que les taux normaux; insuffisance hépatique (RCP).
- Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Miansérine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Hypersexualité [*voir Folia de juin 2024*].
- Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression mais il peut se prolonger pendant la journée. La dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir.
- Trazodone, mirtazapine: priapisme [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).
- Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique, lithiases vésiculaires [*voir Folia de mai 2019*].

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Parmi les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs, certains nécessitent une

attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- L'agomélatine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La trazodone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance hépatique, un ajustement posologique est indiqué pour certains antidépresseurs de ce groupe.
- Parmi les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs, certains nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Agomélatine: un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers (*voir rubrique "Contre-indications" et Folia de mai 2014*); la prudence s'impose en cas d'usage chez les patients présentant une dépendance à l'alcool.
- Miansérine et mirtazapine: en cas d'apparition de fièvre, mal de gorge etc., il faut envisager la possibilité d'une agranulocytose.

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.5. Vortioxétine

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La vortioxétine module l'activité des récepteurs de la sérotonine et l'activité d'autres neurotransmetteurs (dopamine, la noradrénaline), et inhibe le transporteur de la sérotonine. Elle exerce surtout une activité sérotoninergique.
- Aucune étude ne prouve la supériorité de la vortioxétine par rapport aux autres antidépresseurs. Les études comparatives directes avec les ISRS sont rares et n'ont pas pu mettre en évidence une supériorité de la vortioxétine.[76] Il n'existe pas d'études à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Effets indésirables gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhée, constipation: fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, rêves anormaux, vertiges…): très fréquent.
- Prurit: fréquent.
- Angioedème, urticaire.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (p.ex. du système gastro-intestinal).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- La vortioxétine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La vortioxétine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des antithrombotiques, des AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant une activité sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.6. Eskétamine

Positionnement

- L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine, un anesthésique. Ces deux produits sont utilisés sous forme parentérale en anesthésie (*voir 18.1.1.*). L'eskétamine est également commercialisée sous forme de spray nasal pour une administration par voie locale.
- Dans le RCP, l'eskétamine spray nasal a pour indications le traitement des épisodes dépressifs dits résistants ou le traitement aigu et à court terme d'un épisode dépressif constituant une urgence psychiatrique; toujours en association à un ISRS ou un IRSN. L'eskétamine est plus efficace que le placebo dans la dépression résistante, mais le bénéfice est limité.[77] La durée de traitement nécessaire pour obtenir une rémission durable reste à élucider. L'hypothèse selon laquelle l'eskétamine réduirait les comportements suicidaires n'a pas été confirmée.[78] La kétamine par voie intraveineuse est également utilisée *off-label* dans la dépression résistante, mais le rapport bénéfice/risque de cette utilisation reste peu clair.[79]
- Des études menées à long terme chez des patients sans facteurs de risque physiques ou psychiatriques n'ont pas révélé d'effets indésirables inattendus.[80 81]
- Les études comparatives avec d'autres médicaments sont rares. Dans une étude ouverte menée chez des patients atteints de dépression résistante, la probabilité de rémission était plus grande avec l'eskétamine qu'avec la quétiapine après 8 semaines, mais aucun des deux produits ne s'est révélé particulièrement performant sur ce critère d'évaluation.[82 83] Compte tenu de son coût élevé et du fait que son utilisation doit se faire sous surveillance médicale en raison des effets indésirables aigus parfois graves, le rapport bénéfice/risque de l'eskétamine reste à élucider.[77]

- L'eskétamine est un médicament "assimilé aux stupéfiants" (*voir Intro.2.11.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères résistants, c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs.
- Le traitement aigu à court terme d'un épisode dépressif modéré à sévère, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Contre-indications

- Maladie vasculaire anévrysmale, malformations artérioveineuses, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire récent.

Effets indésirables

- Psychiatriques: très fréquent: syndrome de dissociation; fréquent: anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations, crise de panique.
- Neurologiques: très fréquent: étourdissements, somnolence, maux de tête, dysgueusie, hypoesthésie; fréquent: paresthésie, sédation, tremblements, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention, vision trouble. Des cas de convulsions sont rapportés.
- Cardiovasculaires: très fréquent: augmentation de la pression artérielle mesurée; fréquent: hypertension, tachycardie. Peu fréquent: bradycardie, hypotension.
- Gastro-intestinaux: très fréquent: nausées et vomissements; fréquent: hypoesthésie buccale, sécheresse de la bouche.
- ORL: très fréquent: vertiges; fréquent: acouphènes, hyperacousie, sécheresse et inconfort nasal, irritation de la gorge.
- Troubles des voies urinaires: fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie.
- Risque de dépendance et d'abus.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'eskétamine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Des études chez l'animal ont mis en évidence une neurotoxicité.
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'eskétamine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- L'eskétamine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central; en cas d'utilisation concomitante de tramadol à fortes doses: risque de dépression respiratoire.
- En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
- En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
- L'eskétamine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs

et les inducteurs de ces isoenzymes du CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'eskétamine intranasale peut uniquement être prescrite par un psychiatre. Elle est destinée à être auto-administrée par le patient, dans un cadre clinique approprié, sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Les patients doivent être suivis (troubles de la conscience et hypertension) pendant au moins deux heures après l'administration, et ne peuvent pas conduire ou utiliser de machine avant le lendemain.
- Les patients ayant des antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance peuvent présenter un risque accru d'abus ou de mésusage de l'eskétamine. Le développement de ces comportements ou états, y compris le comportement de recherche de drogues, doit être surveillé pendant le traitement.

10.3.7. Millepertuis

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Le mécanisme d'action suggéré pour le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une inhibition de la recapture de la sérotonine, et dans une moindre mesure une inhibition des monoamine oxydases.
- Dans la dépression légère à modérée, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) serait aussi efficace que les ISRS à court terme.[36] Le millepertuis a globalement peu d'effets indésirables, mais peut induire des interactions potentiellement graves.[36] Son efficacité dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas prouvée.[84] [85] Le guideline belge *Dépression chez l'adulte* déconseille son utilisation dans la dépression sévère en raison des incertitudes quant à son efficacité, au principe actif, la posologie, les effets indésirables et les interactions avec d'autres médicaments.[55]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression (à l'exclusion de la dépression majeure).

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Anorgasmie.
- Photosensibilisation.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation du millepertuis sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Le millepertuis est un inducteur du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *tableau Ic dans Intro 6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Le millepertuis ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une

prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Le millepertuis est un inducteur du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inducteur puissant de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [*voir Folia octobre 2005*].
- Une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des mesures envisageables pour éviter l'interaction].
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.

Précautions particulières

- Les spécialités mentionnées ici sont enregistrées comme médicaments. Pour les préparations vendues comme compléments alimentaires (non reprises dans le Répertoire), il n'existe aucune garantie quant à leur qualité, et la dose qui est mentionnée dans le document d'information est souvent plus faible que celle utilisée dans les études. Même à ces faibles doses, une induction enzymatique est possible.

10.3.8. Médicaments des troubles bipolaires

Positionnement

- Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaco-dépressifs, consistent en la survenue d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques en alternance, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des épisodes sont variables. Il existe parfois une nette prépondérance pour un type d'épisodes thymiques en particulier, p.ex. des épisodes dépressifs.
- En cas d'*épisode maniaque*, le lithium, les antipsychotiques (*voir 10.2.*) et l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*) sont les médicaments ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.[86] Le lithium est le médicament pour lequel il existe le plus de preuves qu'un traitement d'entretien réduit le nombre de récidives d'épisodes maniaques. La carbamazépine, l'olanzapine, la ziprasidone et l'halopéridol sont des médicaments de deuxième choix en raison de leurs effets indésirables.[86] Un antipsychotique est utilisé en cas d'épisode maniaque sévère associé à une hyperactivité motrice et des symptômes psychotiques. L'effet du lithium se manifeste lentement (2 à 3 semaines) de sorte qu'on y associe parfois un antipsychotique pour surmonter la phase aiguë [*voir Folia de février 2014*]. L'acide valproïque/valproate est contre-indiqué chez la femme enceinte. En cas d'agitation et d'insomnie, une benzodiazépine (*voir 10.1.*) peut être associée durant une courte période, mais les benzodiazépines n'ont pas d'effet sur les principaux symptômes de manie [*voir Folia de février 2014*].[86]
- En cas d'*épisode dépressif*, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques [*voir Folia de février 2014*]. Les antidépresseurs, en particulier les antidépresseurs tricycliques et les IRSN, peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le trouble bipolaire.[87] En cas d'un épisode dépressif sévère, un ISRS peut être associé au lithium ou à l'antipsychotique.[86]
- Un *traitement chronique régulateur de l'humeur* est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus.[86] Seul le lithium a été associé à une diminution du taux de suicides chez les patients atteints de troubles bipolaires.[88] Autres options thérapeutiques documentées en prévention des épisodes thymiques: les antipsychotiques (*voir 10.2.*) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*), la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la lamotrigine (*voir 10.7.1.2.*).[86] Les antidépresseurs peuvent provoquer un accès (hypo)maniaque s'ils ne sont pas administrés en association avec un médicament thymorégulateur.[86 89]

10.3.8.1. Sels de lithium

Positionnement

- *Voir 10.3.8.*
- Les sels de lithium sont classés ici parmi les antidépresseurs, mais ils sont généralement définis comme “stabilisateurs de l'humeur“ ou “thymorégulateurs”.

Indications (synthèse du RCP)

- Trouble bipolaire.

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde récent.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Le lithium est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Les signes d'intoxication sont entre autres des tremblements sévères, des vertiges, des fasciculations, des myoclonies, des convulsions, de la confusion, de la stupeur allant jusqu'au coma. Après une intoxication, la sensibilité aux effets indésirables neurologiques est plus prononcée. Des séquelles neurologiques sont possibles.
- Nausées, diarrhée, sédation, tremblements fins: fréquents, surtout 2 à 4 heures après la prise, le plus souvent transitoires.
- Baisse de la fonction rénale.
- Polyurie, soif, rarement diabète insipide néphrogénique.
- Modifications électrocardiographiques, troubles du rythme cardiaque, ataxie, dysarthrie, convulsions et désorientation, surtout lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 1 mmol/l.
- Goitre et/ou hypothyroïdie.
- Hyperparathyroïdie et hypercalcémie.
- Prise de poids.
- Lésions cutanées: acné, psoriasis, alopécie.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter un trouble bipolaire pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes chez la mère et chez l’enfant.
- **Forte suspicion d’effets tératogènes (surtout des malformations cardiaques) dus au lithium; il est donc préférable d’éviter l’utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse et si nécessaire: maintenir les concentrations plasmatiques aussi faibles et constantes que possible. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né. Lors de l’utilisation de lithium pendant la grossesse, une surveillance supplémentaire est requise.**
- **L'utilisation de lithium est à déconseiller pendant la période d'allaitement.**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d’une dépression, *voir 10.3.*, rubrique “Patients âgés”.
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation du lithium sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques “Effets indésirables” et “Interactions”), mais certains sont d’autant

plus importants chez le patient âgé.

- Le lithium est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les nombreuses interactions demandent une vigilance particulière, en particulier à l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux ou d'un ajustement de dose (*voir Intro.6.3.*).
- Le lithium nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Le lithium ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité (p.ex. syndrome malin des antipsychotiques) en cas d'association avec des antipsychotiques.
- Augmentation de la lithémie avec risque accru d'effets indésirables en cas de prise d'AINS, d'IECA ou de sartans et en cas de déplétion sodée (suite à la prise de diurétiques, à un régime pauvre en sel, à des vomissements ou de la diarrhée).

Précautions particulières

- Le lithium est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Les nombreuses interactions demandent une vigilance particulière, en particulier à l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux ou d'un ajustement de dose (*voir Intro.6.3.*).
- Le lithium nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Avant d'instaurer un traitement au lithium, une évaluation de la fonction rénale et thyroïdienne est nécessaire, ainsi qu'un ECG.
- La lithémie doit être évaluée une semaine après l'initiation du traitement, après des ajustements de dose ou en cas de maladie intermittente (par exemple infection grave ou problème rénal).
- Il est souhaitable d'évaluer au moins tous les six mois la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne et l'ionogramme (Na, K, Ca).
- Un régime pauvre en sel et une déshydratation doivent être évités.
- Le lithium doit, si possible, être diminué progressivement (risque accru de déclencher un nouvel épisode maniaque ou dépressif en cas d'arrêt brutal).
- Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse, il est conseillé de recourir à des méthodes de contraception efficaces en cas de traitement au lithium, en tenant compte des interactions possibles.

Posologie

- La posologie doit être adaptée individuellement, étant donné les grandes variations interindividuelles en ce qui concerne la cinétique du lithium et la sensibilité au lithium qui augmente avec l'âge.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la lithémie qui est mesurée environ 12 heures après la dernière prise. Une lithémie entre 0,6 et 0,8 mmol/l est souhaitable pour le traitement d'entretien; des concentrations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.
- En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent.

10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

10.4.1. Médicaments du TDAH

Positionnement

- Selon le trajet de soins TDA/H, le diagnostic du TDAH et l'instauration d'un traitement impliquent une évaluation spécifique par un médecin spécialiste ou une équipe spécialisée.[90]

- Chez les enfants à partir de 6 ans qui présentent une forme sévère de TDAH, la mise en place d'un traitement médicamenteux dès le début de la prise en charge, en association avec des interventions psychosociales et éducatives, offre les meilleures chances de succès, selon le trajet de soins TDA/H.
- Chez les enfants de moins de 6 ans, les traitements médicamenteux sont peu documentés; selon le trajet de soins TDA/H, un traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans ce groupe d'âge. Les indications figurant dans le RCP ne s'appliquent d'ailleurs qu'aux enfants âgés de 6 ans et plus.[90]
- L'utilité d'une traitement, souvent à vie, de patients adultes atteints de TDAH avec des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas été suffisamment démontrées, peut être questionnée.[91] Notamment en raison de la dépendance que peuvent créer la plupart des médicaments.
- Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) a été le plus étudié chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic formel de TDAH, et bénéficie du plus long recul d'utilisation.[92] Il n'est pas clair dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertaine compte tenu des limites méthodologiques des études [*voir Folia de février 2016*]. Le méthylphénidate est aussi utilisé (pour certaines spécialités *off-label*) chez les adultes avec TDAH, mais le rapport bénéfice/risque dans ce groupe n'est pas toujours favorable.[93] Certaines spécialités au méthylphénidate ont également la narcolepsie comme indication dans leur RCP (*voir 10.4.2.*).
- L'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adulte, selon le RCP.[94 95] L'effet de l'atomoxétine ne se fait ressentir qu'après quelques semaines. Par rapport aux stimulants, l'efficacité est plus limitée et le profil de sécurité est moins favorable.[94]
- La lisdexamfétamine (une prodrogue de la dexamfétamine) est commercialisée pour une utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. La lisdexamfétamine est également indiquée, selon le RCP, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance. Compte tenu de ses nombreux effets indésirables et des données limitées, le rapport bénéfice/risque est douteux [*voir Folia de mai 2022*]. La lisdexamfétamine figure sur la liste des stupéfiants et substances psychotropes.
- La dexamfétamine, un énantiomère de l'amfétamine, est commercialisée pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans dans le cadre d'un programme thérapeutique global, après échec d'un traitement par méthylphénidate. Elle a une durée d'action plus courte que la lisdexamfétamine. Les données d'efficacité chez l'enfant sont très limitées et de très faible niveau de preuve. Comme pour la lisdexamfétamine, le rapport bénéfice-risque est douteux [*voir Folia d'octobre 2026*]. La dexamfétamine figure sur la liste des stupéfiants et substances psychotropes.
- La guanfacine (un agoniste des récepteurs α2-adrénergiques) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adolescent, de 6 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (RCP). Vu les incertitudes concernant l'efficacité et les nombreux effets indésirables, le rapport bénéfice/risque est douteux [*voir Folia de février 2017*].
- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments restent limitées. On ne dispose que de très peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans et, dans certains RCP, chez l'adulte.
- Atomoxétine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte.
- Guanfacine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec ou d'intolérance aux psychostimulants.
- Lisdexamfétamine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec du méthylphénidate; TDAH chez l'adulte.
- Dexamfétamine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec du méthylphénidate.

Contre-indications

- Méthylphénidate: (antécédents de) troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, dépression sévère, tendances suicidaires, troubles anorexiques, psychose ou troubles bipolaires, hyperthyroïdie, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Atomoxétine: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: hypertension modérée à sévère, maladie cardiovasculaire, traitement concomitant par IMAO, hyperthyroïdie, glaucome, états d'agitation, phéochromocytome.
- Dexamfétamine: aussi dépression sévère, anorexie, idées suicidaires, hyperexcitabilité, troubles psychotiques ou bipolaires, troubles de la personnalité borderline/psychopathique, syndrome de Gilles de la Tourette ou dystonie similaire, porphyrie, antécédents de toxicomanie ou alcoolisme.

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Stimulants et atomoxétine: des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires, retard de croissance pendant le traitement, sans influence sur la taille finale.
- Méthylphénidate: aussi insomnie fréquente; retard de croissance en cas de traitement prolongé, avec un impact limité sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
- Méthylphénidate et atomoxétine: palpitations, augmentation de la pression artérielle, priapisme (rare) [*voir Folia d'octobre 2021*]. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Guanfacine: aussi sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids.
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: aussi diminution d'appétit et perte de poids, insomnie, vertiges, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, hyperactivité, troubles du comportement (agressivité, excitation, anxiété, dépression, irritabilité), augmentation de la pression, palpitations, arythmie, dyskinésie, fièvre, rash, retard de croissance chez les enfants en cas de traitement de longue durée. Rarement: comportements suicidaires. Des cas de mort subite ont été décrits.
- Lisdexamfétamine: aussi somnolence.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)**: un risque légèrement accru de malformations cardiaques n'est pas exclu. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
  - En ce qui concerne l'**atomoxétine** et la **guanfacine**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels.
- **Allaitement**
  - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)** n'ont pas été associées à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période

d'allaitement, il faut être attentif à l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.
- En ce qui concerne l'**atomoxétine** et la **guanfacine**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels.

Interactions

- Atomoxétine et méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à des inhibiteurs des MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Méthylphénidate: sédation accrue en cas d'association avec l'alcool ; risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Guanfacine: risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*); sédation accrue en cas d'association avec d'autres sédatifs ou avec l'alcool; la guanfacine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: il y a de nombreuses interactions, surtout: risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments avec effets sérotoninergiques tels que les ISRS, IRSN (à propos du syndrome sérotoninergique, *voir Intro.6.2.4.*) potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes; diminution de l'effet des antihypertenseurs (avec un risque d'hypertension grave en cas d'association avec des bêtabloquants) ; risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires en cas d'association avec des antidépresseurs tricycliques; modification du temps d'élimination en cas de prise de médicaments modifiant le pH urinaire; aggravation des effets sur le système nerveux central par l'alcool.
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents
- Guanfacine: prudence chez les patients avec des antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladie cardio-vasculaire.
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou de détournement à des fins non thérapeutiques.
- Lisdexamfétamine: une réduction de dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou détournement à des fins non thérapeutiques.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

10.4.2. Médicaments de la narcolepsie

Positionnement

- Dans le RCP, il est précisé que seul un spécialiste en troubles du sommeil peut initier le traitement de la narcolepsie. Le méthylphénidate, le modafinil et le pitolisant ont un effet positif sur la somnolence et la vigilance diurnes.[96] La plupart des spécialités à base de méthylphénidate ne mentionnent pas la narcolepsie comme indication dans le RCP (*voir 10.4.1.*).
- L'oxybate a des propriétés pharmacologiques complexes, et son usage est réservé aux cas de narcolepsie avec cataplexie; il améliore le sommeil durant la nuit.[96]
- Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des différents médicaments entre eux.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: narcolepsie (dans certains RCP).
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes).
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie (adultes et (dans certains RCP) enfants à partir de 7 ans).
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes et enfants à partir de 6 ans).

Contre-indications

- Méthylphénidate: (antécédents de) troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, dépression sévère, tendances suicidaires, troubles anorexiques, psychose ou troubles bipolaires, hyperthyroïdie, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Modafinil: grossesse (voir rubrique *"Grossesse et allaitement"*), hypertension modérée à sévère, arythmies.
- Oxybate: dépression sévère; traitement aux opiacés ou aux barbituriques.
- Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Méthylphénidate:
  - Aussi insomnie fréquente; retard de croissance en cas de traitement prolongé, avec un impact limité sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
  - Des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
  - Palpitations, augmentation de la pression artérielle, priapisme (rare) [*voir Folia d'octobre 2021*]. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Modafinil: aussi insomnie, notifications de cas de syndrome de Stevens-Johnson.
- Oxybate: aussi nausées et vomissements; troubles du sommeil et dépression respiratoire (entre autres apnées du sommeil), troubles neurologiques (céphalées, vertiges) et psychiatriques (notamment risque d'abus, psychose); énurésie.
- Pitolisant: aussi insomnie, nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Méthylphénidate: un risque légèrement accru de malformations cardiaques n'est pas exclu. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
  - Le modafinil est déconseillé pendant la grossesse en raison de la possibilité d'un risque accru d'anomalies congénitales (cardiaques) et de retard de croissance. Cependant, les études sont peu nombreuses et contradictoires.
  - Oxybate et pitolisant: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - L'utilisation d'oxybate au moment de l'accouchement peut provoquer une somnolence chez le nouveau-né.

- Allaitement
  - Modafinil, oxybate et pitolisant: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
  - En cas d'utilisation d'oxybate pendant la période l'allaitement, il faut être attentif à l'apparition de somnolence chez l'enfant.

Interactions

- Méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à un inhibiteur non sélectif de la MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*); sédation accrue en cas d'association à l'alcool.
- Le modafinil est un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Oxybate: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- Pitolisant: diminution possible de son efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H_1; risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*); le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou détournement à des fins non thérapeutiques.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Ce chapitre reprend:

- Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)
- Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)
- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

10.5.1. Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)

Positionnement

- Sevrage éthylique
  - En cas d'arrêt soudain de prise d'alcool, des symptômes de sevrage sont possibles.[97]
  - Les symptômes de sevrage légers à modérés disparaissent souvent spontanément, sans devoir recourir à un traitement médicamenteux.[98] Certaines sources proposent d'utiliser un questionnaire afin d'aider à la décision de recourir ou non à des médicaments en fonction des symptômes [*voir Folia de mars 2016*].[98]

- Les benzodiazépines (*voir 10.1.1.*) permettent de réduire le risque de délire delirium tremens et d'éviter l'apparition de convulsions.[98] Le diazépam et le clorazépate (deux molécules à longue durée d'action) ont comme indication dans le RCP la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage; les RCP des autres benzodiazépines ne mentionnent pas cette indication. Selon quelques guidelines, une benzodiazépine à plus courte durée d'action est un choix plus sûr (souvent le lorazépam, qui bénéficie du plus long recul d'utilisation), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'un délirium.[99 98]
- La carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) ou la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*), des antiépileptiques, sont parfois utilisés *off-label* comme alternative aux benzodiazépines (lorsque ces dernières ne sont pas tolérées ou indisponibles). Elles pourraient être aussi efficaces que les benzodiazépines, mais leur utilisation dans cette indication est peu documentée.[98 100]
- Des antipsychotiques sont parfois utilisés en cas de réponse insuffisante aux benzodiazépines. Cette utilisation est peu documentée. C'est également le cas pour l'utilisation du tiapride, un antipsychotique de la classe des benzamides (*voir 10.2.3.*), le seul antispychotique à avoir comme indication dans le RCP le traitement à court terme des états d'agitation et d'agressivité lors d'un sevrage alcoolique.[98 52]
- La thiamine (vitamine B_1) a comme indication dans le RCP la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke (*voir 14.2.2.1.*). Son administration est à envisager en cas de sevrage.[98]

- Prévention des rechutes
  - Les interventions de prévention des rechutes visent à maintenir un état d'abstinence ou une consommation d'alcool réduite et à limiter le risque de rechute.
  - La prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée, et ne se justifient qu'en association à une prise en charge psychosociale.[98]
  - L'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone ont comme indication dans le RCP la prise en charge de certains aspects de la dépendance à l'alcool. Le baclofène, la gabapentine et le topiramate sont aussi utilisés, mais *off-label*.[98 101] Une revue systématique récente propose l'acamprosate et la naltrexone comme traitement de première ligne pour diminuer la consommation d'alcool.[102] L'association d'acamprosate à la naltrexone n'augmente pas l'efficacité.[103]
    - L'acamprosate, un médicament qui cible les récepteurs GABA et NMDA, a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool et sur le maintien d'une consommation contrôlée d'alcool.
    - Le rapport bénéfice/risque des antagonistes des récepteurs opioïdes et du nalméfène, une molécule apparentée, n'est pas clair; leur efficacité est plutôt modeste, alors que leurs effets indésirables sont nombreux.
      - La naltrexone, également utilisée dans la dépendance aux opioïdes (*voir 10.5.3.*), a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool.[104]
      - Le nalméfène a seulement été étudié pour réduire la consommation d'alcool des patients non abstinents [*voir Folia de juin 2014*].[105]
    - Le disulfirame n'est plus commercialisée comme spécialité en Belgique depuis mars 2023, mais il peut être prescrit en magistrale [*voir Folia de juin 2023*]. Il est utilisé comme thérapie dissuasive chez des patients motivés et bien suivis, dans le but d'atteindre l'abstinence totale. En cas de consommation d'alcool, le disulfirame provoque des réactions déplaisantes incluant vomissements, céphalées, accélération du rythme cardiaque, oppression thoracique, hypersudation et bouffée vasomotrice. Son profil d'efficacité et d'innocuité est peu documenté. Une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque s'impose. En raison de sa longue demi-vie, le disulfirame peut être débuté au plus tôt 24 heures après une prise d'alcool, et peut provoquer des réactions graves en cas de prise d'alcool jusqu'à 15 jours après son arrêt.
    - Le baclofène (un analogue du GABA, *voir 10.8.*) est utilisé *off-label*. Son utilisation est controversée dans le cadre de l'abstinence d'alcool et de son maintien. La balance bénéfice-risque est défavorable quand la dose dépasse 80mg/jour.[106]

- La gabapentine (un antiépileptique, *voir 10.7.2.2.*) est utilisée *off-label* dans la prévention des rechutes. Les personnes qui ont des symptômes de sevrage semblent mieux répondre à la gabapentine.[104] Son efficacité n'a pas encore été suffisamment prouvée. La gabapentine peut donner lieu à une dépendance [*voir Folia de février 2020*].
- Le topiramate (un antiépileptique, *voir 10.7.1.4.*) est utilisé *off-label* dans l'alcoolodépendance. Son efficacité a été démontrée comme traitement d'initiation à l'abstinence (chez une personne consommant toujours activement de l'alcool).[104] Des études à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la dose et la durée optimales.

Indications (synthèse du RCP)

- Acamprosate et disulfirame: alcoolodépendance, pour le maintien de l'abstinence d'alcool.
- Nalméfène: alcoolodépendance, pour la réduction de la consommation d'alcool.
- Naltrexone: dépendance à l'alcool (et aux opioïdes), pour le maintien de l'abstinence d'alcool.

Contre-indications

- Acamprosate: insufficance rénale (RCP).
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire, insuffisance hépatique (RCP).
- Nalméfène et naltrexone: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", l'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Acamprosate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée), impuissance et perte de la libido.
- Disulfirame: troubles du goût, rash, céphalées, somnolence, hépatotoxicité, convulsions, polyneuropathies. En cas d'ingestion d'alcool pendant le traitement par le disulfirame: bouffées de chaleur, céphalées, parfois collapse cardiovasculaire pouvant être fatale; ces réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de disulfirame.
- Nalméfène: insomnie, céphalées, vertiges, nausées, palpitations, spasmes musculaires; rarement hallucinations, confusion.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rare: hallucinations.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - L'alcool constitue un risque majeur pour l'enfant à naître (risque de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale).
  - Les données sont insuffisantes pour déterminer le risque de l'acamprosate, du disulfirame, du nalméfène et de la naltrexone chez l'enfant à naître. Il est préférable d'arrêter l'alcool sans la prise de ces médicaments.
  - **Le disulfirame peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale si la femme enceinte consomme de l'alcool pendant le traitement.**
- **Allaitement:**
  - En cas de dépendance à l'alcool, l'allaitement n'est pas recommandé.
  - La naltrexone n'est que partiellement excrétée dans le lait maternel. Des données sur l'acamprosate, le disulfirame et le nalméfène manquent.

Interactions

- Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K; risque de réactions psychotiques

en cas d'utilisation simultanée de métronidazole (jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame) ; risque de troubles du comportement et de la coordination en cas d'utilisation simultanée d'isoniazide.
- Nalméfène et naltrexone: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage et de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.

10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)

Positionnement

- Dans la grande majorité des études, les participants étaient des fumeurs (> 20 cigarettes/jour) motivés à arrêter et bénéficiant également d'un soutien comportemental.[107 108]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'instaurer une intervention médicamenteuse uniquement comme partie intégrante d'un plan de sevrage tabagique et en association avec des interventions non médicamenteuses et un accompagnement.[109]
- Chez les patients motivés pour un sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'augmente pas les chances de réussite par rapport à un arrêt brutal.[110] Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'envisager une réduction de la consommation de cigarettes, plutôt qu'un arrêt brutal, uniquement dans le cadre d'un sevrage progressif visant une abstinence complète, avec une date d'arrêt clairement planifiée, chez les fumeurs qui privilégient cette approche, dont les tentatives antérieures ont échoué et qui sont suffisamment informés des risques supplémentaires.[109]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'envisager un traitement de substitution nicotinique ou les médicaments d'aide au sevrage comme des options équivalentes et comme partie intégrante d'un plan de sevrage tabagique.[109]
- La substitution nicotinique a comme indication selon le RCP le traitement de la dépendance au tabac, dans le but de réduire la consommation de tabac ou d'arrêter de fumer. La substitution nicotinique a prouvé son efficacité et présente un profil de sécurité favorable. L'utilisation d'une combinaison de deux formes de substitution nicotinique (le patch à action prolongée associé à une forme à action rapide telle que les gommes, les comprimés à sucer ou le spray) a plus d'effet que l'utilisation d'une seule forme de substitution nicotinique.[109 111 108]
- Les médicaments ne contenant pas de nicotine et pour lesquels le sevrage tabagique est mentionné comme indication dans le RCP sont le bupropion, la cytisinicline et la varénicline.
- La bupropione est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Elle est aussi disponible comme antidépresseur (*voir 10.3.2.3.*). La bupropione est moins efficace que la varénicline. Elle semble être aussi efficace qu'une seule forme de substitution nicotinique, mais moins efficace que la combinaison de deux formes de substitution nicotinique ou que la varénicline.[109 112 108]
- La cytisinicline (synonyme cytisine) est un alcaloïde végétal, agoniste partiel de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Son efficacité semble similaire à celle de la varénicline.[109 113] Des données limitées montrent une efficacité supérieure de la cytisinicline par rapport à la substitution nicotinique en monothérapie [*voir Folia de décembre 2025*].[113]
- La varénicline est un agoniste partiel de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. L'efficacité de la varénicline est supérieure à celle de la bupropione et à celle du traitement de substitution nicotinique[108 114] et semble comparable à celle de la cytisinicline.[113 109]
- La nortriptyline, un antidépresseur tricyclique (*voir 10.3.2.1.*), est parfois utilisé off-label comme aide au sevrage tabagique. Des données limitées suggèrent qu'elle est plus efficace qu'un placebo, mais moins efficace que la bupropione[109 108]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" formule une recommandation (faible) en faveur de la varénicline comme premier choix, de la bupropione comme deuxième choix, de la nortriptyline comme troisième choix et de la cytisine comme quatrième choix, en tenant compte des caractéristiques, des contre-

indications et des préférences du patient.[115]

- L'association de bupropione ou de nortriptyline à une substitution nicotinique n'est pas plus efficace que la substitution nicotinique seule.[109] [112] L'association de varénicline à une substitution nicotinique n'est pas plus efficace que la varénicline seule.[109]
- La place des e-cigarettes dans la prise en charge de la dépendance à la nicotine est controversée. Il a été prouvé que le passage aux e-cigarettes contenant de la nicotine est efficace dans le sevrage tabagique (par rapport à un placebo et à une substitution nicotinique).[116] [108] Mais le nombre de patients qui arrêtent ensuite leur consommation d'e-cigarettes contenant de la nicotine n'est pas suffisamment documenté. Les études utilisent des e-cigarettes dont la composition est réglementée et connue.[116] Ces e-cigarettes, spécialement conçues pour réduire ou arrêter la consommation de tabac, ne sont pas disponibles en Belgique. La composition et la teneur en nicotine des e-cigarettes sont souvent difficiles à déterminer. L'avis dans le guideline belge *Arrêter de fumer* est la suivante: "Ne recommandez pas l'utilisation de la cigarette électronique. Elle peut être envisagée pour une minorité de patients ou de groupes cibles, dans des circonstances spécifiques et sous certaines conditions".[109]
- La place des produits d'aide au sevrage tabagique dans l'arrêt du vapotage n'a pas encore été suffisamment étudiée actuellement.[117]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le tabagisme a des effets négatifs sur le déroulement de la grossesse et sur l'enfant à naître.
  - Les mesures non médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique sont certainement à privilégier en période de grossesse, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse.
  - Substitution nicotinique: bien que les effets de la nicotine sur le fœtus soient encore largement inconnus, la plupart de nos sources considèrent les substituts nicotiniques comme une option sûre lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire. Afin d'éviter des concentrations élevées de nicotine dans le sang, il est déconseillé d'utiliser des substituts nicotiniques chez les femmes qui continuent à fumer, et il est conseillé de suivre un schéma de sevrage et, en cas d'utilisation de patchs, de les retirer pendant la nuit.
  - Bupropione: les données sur l'utilisation pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - Cytisinicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la cytisinicline pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
  - Varénicline: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Nortriptyline: les données concernant son utilisation (principalement comme antidépresseur) au cours du premier et deuxième trimestre sont rassurantes; son utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - L'utilisation de l'e-cigarette à la place de la cigarette traditionnelle permet d'éviter l'exposition au goudron et au monoxyde de carbone. Cependant, la composition des e-cigarettes manque souvent de précision: elles peuvent contenir des doses élevées de nicotine ainsi que de nombreuses autres substances potentiellement toxiques dont les effets sur la santé de la mère et de l'enfant à naître ne sont pas encore suffisamment connus. L'utilisation de l'e-cigarette pendant la grossesse est donc déconseillée dans la plupart des sources.
- Allaitement:
  - La nicotine passe dans le lait maternel. Les effets de la nicotine sur l'enfant allaité ne sont pas suffisamment connus. En cas d'utilisation de patchs, il est recommandé d'utiliser des patchs à faible dose et de les retirer pendant la nuit. L'utilisation de gommes à mâcher, de comprimés ou de sprays

contenant de la nicotine peut entraîner des pics de concentration élevés ; il est préférable de prendre ces produits juste après un allaitement et de ne pas allaiter pendant 2 à 3 heures après leur prise.
- Bupropione: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la bupropione pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations). La quantité qui passe dans le lait maternel semble faible.
- Cytisinicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la cytisinicline pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- Varenicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la varénicline pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- La nortriptyline bénéficie d'un long recul d'utilisation pendant l'allaitement (principalement comme antidépresseur). Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont globalement rassurantes.
- E-cigarettes: tout comme pendant la grossesse, l'utilisation d'e-cigarettes pendant l'allaitement n'est pas recommandée, leur composition et leur sécurité d'emploi n'étant pas suffisamment documentées.

Précautions particulières

- Lorsqu'un patient arrête de fumer, l'effet inducteur du CYP1A2 exercé par la fumée de cigarette disparaît. Cela peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des substrats du CYP1A2 (par exemple, la théophylline et la warfarine voir *Tableau Ic dans Intro 6.3.*).

10.5.2.1. Bupropione

La bupropione (syn. amfébutamone) est disponible comme médicament pour faciliter l'arrêt du tabagisme et comme antidépresseur (*voir 10.3.2.3.*); elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:
- Antécédents de convulsions.
- Antécédents de boulimie ou d' *anorexia nervosa*.
- Tumeur au niveau du système nerveux central.
- Sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Antécédents de trouble bipolaire (risque accru de manie).
- Usage d'un autre médicament contenant de la bupropione.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO (pour plus d'information, voir la rubrique 'Interactions').
- Atteinte hépatique sévère.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Insomnie anxiété.
- Fièvre, vertiges, tremblements.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Dépression (potentiellement liée au sevrage de la nicotine).
- Des cas de réactions allergiques (dont angioedème), hypertension, convulsions (dose-dépendantes).

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (*voir 10.3.*).
- Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou sur l'enfant.

Interactions

- **Effets indésirables graves tels qu'une hypertension et des crises hyperpyrétiques pouvant être fatales en cas d'association à des inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs).**
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres substances pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- La bupropione peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque accru de convulsions (antécédents de traumatisme crânien, abus d'alcool).
- La prudence est de mise en cas de troubles cardiovasculaires.
- La prudence est de mise en cas de troubles psychiatriques (potentiellement liés au sevrage nicotinique).

Administration et posologie

- Débuter le le traitement tant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours des deux premières semaines de traitement, de préférence au cours de la deuxième semaine.
- Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises successives.
- Si aucun effet n'a été constaté après 7 semaines, le traitement doit être interrompu.
- Il est parfois recommandé par prudence d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose.

10.5.2.2. Cytisinicline (cytisine)

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*
- La cytisinicline ou cytisine est un alcaloïde végétal, agoniste partiel des récepteurs α4β2 nicotiniques de l'acétylcholine.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Angor instable ou antécédent récent d'infarctus du myocarde.
- Arythmie significative.
- Antécédents récents d'AVC.
- Grossesse et allaitement (mais pour plus d'informations sur la grossesse et l'allaitement, voir la rubrique 'grossesse et allaitement').
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Augmentation de l'appétit et prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Troubles neuropsychiques dont insomnies et rêves anormaux.
- Tachycardie, hypertension artérielle.
- Eruptions cutanées, myalgie, fatigue.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'information disponible, mais bien mentionné comme contre-indication dans le RCP).

Interactions

- Le RCP déconseille l'utilisation concomitante d'antituberculeux.
- Par manque de données, le RCP conseille l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire en cas d'utilisation concomitante d'une contraception hormonale systémique et de cytisinicline.
- La prise de cytisine peut entraîner une aggravation des effets indésirables liés à la consommation de nicotine en cas d'utilisation concomitante de produits contenant de la nicotine.

Patients âgés

- Le RCP déconseille l'utilisation chez les personnes de plus de 65 ans.

Précautions particulières

- La prudence est de mise en cas de cardiopathies ischémiques, d'insuffisance cardiaque, d'athérosclérose, d'ulcères gastriques et intestinaux, d'hyperthyroïdie, de diabète et de troubles psychiatriques sous-jacents (tels que la dépression et la schizophrénie).

Administration et posologie

- La durée du traitement est de 25 jours.
- Il faut arrêter de fumer au plus tard le 5ème jour.
- Si la tentative d'arrêt échoue, le traitement doit être interrompu et, le cas échéant, repris après 2 à 3 mois.

10.5.2.3. Substitution nicotinique

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Troubles cardio-vasculaires récents ou instables (certains RCP).
- Non-fumeurs ou fumeurs occasionnels.
- Enfants (certains RCP).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Vertiges, céphalées et palpitations, surtout en cas de surdosage.
- Nausées.
- Irritation au niveau du site d'administration (muqueuses, peau).
- Hoquet, en cas d'administration orale.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.5.2.*

Précautions particulières

- La poursuite du tabagisme pendant le traitement ou l'association de différentes formes d'administration de nicotine peut provoquer une intoxication à la nicotine: nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse.
- Les dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée.
- La prudence est de mise en cas de troubles cardiovasculaires ou psychiatriques, de troubles pulmonaires ou de diabète.

Posologie

- Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

10.5.2.4. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Nausées, troubles gastro-intestinaux, modification de l'appétit.
- Vertiges, céphalées, troubles du sommeil, rêves anormaux.
- Céphalées, troubles du sommeil.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Les signaux d'un risque de troubles neuropsychiatriques sévères (dépression et idées suicidaires) et d'accidents cardio-vasculaires n'ont pas été confirmés [*voir Folia de juin 2016 et Folia de juin 2017*].

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- L'arrêt brutal de varénicline doit être évité (risque de rechute, irritabilité, dépression, insomnie).
- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque accru de convulsions.
- La prudence est de mise en cas d'affections cardiovasculaires ou psychiatriques.

Interactions

- La varénicline peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La prise de varénicline peut entraîner une aggravation des effets indésirables liés à la consommation de

nicotine en cas d'utilisation concomitante de produits contenant de la nicotine.

Administration et posologie

- Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter de fumer après 1 à 2 semaines de traitement.
- La durée du traitement est de 12 semaines, et peut être prolongée de 12 semaines à titre de soutien chez les patients qui ont déjà réussi à arrêter de fumer.

10.5.3. Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

Positionnement

- Traitement de sevrage:
  - L'arrêt ou la réduction de la consommation d'opioïdes s'accompagne de symptômes de sevrage sévères. Ceux-ci peuvent être plus ou moins atténués par des médicaments (benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs).
  - Arrêter une consommation d'opioïdes du jour au lendemain n'est généralement pas possible, un traitement de substitution est alors mis en place.
  - Lorsque le traitement de sevrage n'est pas suivi d'un traitement d'entretien multidisciplinaire à long terme, le risque de rechute est élevé.[118]
- Traitement de substitution
  - Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opioïdes par un usage contrôlé de méthadone (en préparation magistrale en Belgique, voir rubrique "posologie méthadone") ou de buprénorphine (par voie sublinguale, éventuellement associée à la naloxone ou par voie sous-cutanée, sous forme de préparation dépôt). La buprénorphine sublinguale en monopréparation avec pour indication la dépendance aux opioïdes n'est plus commercialisée depuis janvier 2026. L'objectif du traitement de substitution est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale de la personne souffrant d'une dépendance aux opioïdes.[118] La substitution demande une supervision par des personnes compétentes dans la problématique de la toxicomanie.[118] Une fois la situation stabilisée, on peut essayer de réduire progressivement ce traitement, mais chez certains patients, il peut s'avérer nécessaire de le poursuivre à long terme, voire à vie.
  - Dans l'association fixe buprénorphine + naloxone, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale. La naloxone n'atteint pas la circulation générale, suite à l'effet de premier passage hépatique, sauf en cas de saturation du système enzymatique hépatique lors de l'utilisation de doses (trop) élevées. En cas d'usage abusif de cette association, par administration intraveineuse de comprimés écrasés, la naloxone inhibera l'effet de la buprénorphine et provoquera des symptômes de sevrage, l'effet de premier passage étant contourné.[118]
- Les interventions psychosociales associées au traitement médicamenteux sont la pierre angulaire de la prévention des rechutes.[119] Le traitement médicamenteux au long cours est à privilégier pour prévenir les rechutes.[120]
- La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques, peut être indiquée dans le cadre de la prise en charge spécialisée d'une dépendance aux opioïdes après la phase initiale de désintoxication, afin de stabiliser la situation.[121] Elle a aussi comme indication la prévention des rechutes dans le cadre de la dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*). L'association naltrexone + bupropione a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à des mesures hygiéno-diététiques (*voir 5.2.4.*).
- En cas de surdosage aigu aux opioïdes, la naloxone est utilisée (*voir 20.1.1.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Buprénorphine et association buprénorphine + naloxone: dépendance aux opioïdes.

- Naltrexone: dépendance (à l'alcool et) aux opioïdes.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (*voir 8.3.*).
- Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la naltrexone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Méthadone:
  - Ceux des opioïdes (*voir 8.3.*) avec surtout constipation, nausées, sédation, dépendance et dépression respiratoire (plus sévère avec la méthadone qu'avec la buprénorphine).
  - **Allongement de l'intervalle QT avec risque de** *torsades de pointes***.** Pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, *voir Intro.6.2.2.*.
  - Surdoses parfois mortelles.
- Buprénorphine:
  - Ceux des opioïdes (*voir 8.3.*) avec surtout constipation, nausées, sédation, dépendance et dépression respiratoire (plus sévère avec la méthadone qu'avec la buprénorphine).
  - Un agoniste partiel (buprénorphine) peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage s'il est administré avant que l'agoniste pur (héroïne, méthadone) n'ait fini d'agir.
  - Rare: réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'à l'angiœdème et l'anaphylaxie.
  - Avec la préparation dépôt par voie sous-cutanée: réactions au site d'injection.
- Naltrexone:
  - Troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées.
  - Rarement hallucinations.
- Naloxone:
  - Fréquent à très fréquent: vertiges, céphalées, tachycardie, nausées, hypotension, hypertension.
  - Peu fréquent: arythmie.
  - Très rare: fibrillation, arrêt cardiaque, convulsions.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - L'utilisation chronique d'opioïdes chez la mère entraîne un risque de dépression respiratoire et des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes, un traitement de substitution par buprénorphine chez la femme enceinte entraînerait moins de risques néonataux par rapport à un traitement de substitution par méthadone [*voir Folia de juin 2023*]. Un risque de malformation congénitale existe pour la méthadone et la buprénorphine.
  - Naloxone et naltrexone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement:**
  - L'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement doit se faire avec prudence. Une diminution de la respiration, une somnolence, une constipation, une prise de poids insuffisante et une mauvaise tétée peuvent se rencontrer chez l'enfant allaité.
  - Buprenorphine et naloxone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
  - Méthadone et naltrexone: les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible, ou, dans le cas de la méthadone, la quantité ingérée via le lait semble être bien tolérée par l'enfant. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste

n'est attendu sur la lactation ou l'enfant.

Interactions

- Méthadone et buprénorphine: les interactions des opioïdes (*voir 8.3.*).
- **Méthadone: risque accru de** *torsades de pointes* **en cas d'association à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (***voir Intro.6.2.2.***).**
- Naltrexone: risque de manifestations graves de sevrage si des opioïdes sont encore utilisés ou ont été utilisés dans la semaine précédant l'instauration du traitement.
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La naloxone est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): **en cas d'injection intravasculaire, il y a un risque de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'événements thromboemboliques.** Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.
- Buprénorphine sublinguale et méthadone sirop: emballage sécurisé pour les enfants.

10.6. Antiparkinsoniens

Positionnement

- En présence de signes de parkinsonisme, il est important de distinguer la maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens atypiques, parce qu'ils n'évoluent pas de la même manière et nécessitent des approches différentes.[122] Les mouvements anormaux peuvent aussi être causés par des médicaments, par exemple par les antipsychotiques, les antiépileptiques (en particulier le valproate), le métoclopramide, la cinnarizine, le lithium, les antidépresseurs et l'amiodarone [*voir Folia d'avril 2021*].
- Les médicaments antiparkinsoniens disponibles exercent un effet symptomatique et peuvent améliorer la qualité de vie des patients.[123] Aucun médicament ne modifie le processus neurodégénératif sous-jacent.[124]
- Traitement des symptômes moteurs:
  - Le traitement implique des approches pharmacologiques (généralement des préparations de lévodopa prescrites avec ou sans autres médicaments) et non pharmacologiques (comme les thérapies physiques, l'ergothérapie et l'orthophonie).[123]
  - Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial. La lévodopa est plus efficace que les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la MAO, agit plus rapidement que les agonistes dopaminergiques et entraîne moins d'abandons pour cause d'effets indésirables que les inhibiteurs de la MAO.[125] À long terme, l'apparition de dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques, surtout chez les patients plus jeunes. Pour cette raison, un traitement retardant le recours à la lévodopa ("stratégie d'épargne de la lévodopa" avec des agonistes dopaminergiques ou des IMAO) est parfois choisi chez les patients de moins de 60 ans. Mais, dans les guidelines, cette limite d'âge évolue et, aujourd'hui, la lévodopa est de plus en plus souvent utilisée chez les patients plus jeunes aussi, surtout en présence de symptômes importants. Dans les guidelines du NHG, un traitement "épargneur de lévodopa" est encore proposé chez les patients de moins de 40 ans.[124] . Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.[125]
  - Des preuves solides soutiennent l'utilisation de la lévodopa et des agonistes de la dopamine pour les symptômes moteurs à tous les stades de la maladie.[123]
  - Pour limiter les complications motrices dues à la lévodopa, il est possible de fractionner davantage la dose quotidienne de lévodopa, ou d'y ajouter un traitement adjuvant (*add-on*) comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT, ce qui permet de réduire la

dose de lévodopa.[123] En l'absence d'études comparatives directes, il est difficile de positionner ces traitements adjuvants les uns par rapport aux autres.[126]

- L'utilisation de préparations à base de lévodopa à libération prolongée ne retarde pas l'apparition de complications motrices; elles ont une pharmacocinétique aléatoire, elles peuvent être utilisées le soir afin d'éviter l'akinésie nocturne.
- La lévodopa par voie inhalée est utilisée pour le traitement intermittent des fluctuations motrices durant les périodes dites « off » de la maladie de Parkinson chez des patients traités par une association de lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase.[127]
- L'apomorphine en injection sous-cutanée, ou la lévodopa (+ carbidopa) en gel directement administré par sonde dans le duodénum, sont utiles chez les patients à des stades plus évolués de la maladie.
- Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson sont surtout actifs contre les tremblements. Il n'est cependant pas démontré que leur efficacité sur les tremblements soit supérieure à celle de la lévodopa. L'effet positif sur les tremblements doit être mis en balance avec les effets négatifs sur la cognition et d'autres effets indésirables, en particulier chez les patients âgés.
- L'amantadine est utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa.[123] Elle n'est plus disponible en Belgique, mais elle peut être importée de pays voisins (*voir Intro.2.11.15.*). Sa balance bénéfice risque est défavorable chez les personnes âgées en raison de ses effets indésirables, dont les hallucinations, l'agitation et la psychose.[123 128]

- Traitement des symptômes psychiques:
  - Des problèmes psychiques surviennent souvent au cours de la maladie, tels que des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs principalement. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration.[129]
  - À l'apparition de symptômes psychotiques, la première étape consiste à réaliser un examen médical général afin de vérifier la présence d'un délirium et traiter la pathologie sous-jacente.[124] Les symptômes psychotiques légers associés à la maladie de Parkinson ne nécessitent pas de traitement s'ils sont bien acceptés par le patient et ses soignants.[130] L'utilisation d'antipsychotiques classiques ou de la rispéridone ou l'olanzapine, deux antipsychotiques atypiques, est déconseillée car ils peuvent aggraver les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.[124] La clozapine est le médicament le mieux documenté en cas de symptômes psychotiques persistants, mais elle comporte un risque d'agranulocytose. La quétiapine est utilisée comme alternative. Elle est bien tolérée, mais son efficacité n'est pas suffisamment prouvée.[35]
  - Concernant le traitement des épisodes dépressifs, il y existe peu de données positives. L'initiation de médicaments dopaminergiques peut réduire les symptômes dépressifs.[124] Une efficacité a été démontrée pour certains ATC (p.ex. la nortriptyline), ISRS (p.ex. le citalopram et la paroxétine), et IRSN (p.ex. la venlafaxine).[35] Les ISRS à action prolongée tels que la fluoxétine sont associés à un risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux.[124]
  - Lors de troubles cognitifs, des approches non-médicamenteuses, comme une activité physique ou une activité sociale, peuvent avoir un effet positif sur le déclin.[123] Le recours aux inhibiteurs de la cholinestérase (*voir 10.11.*) dans la démence de Parkinson est controversé. Comme dans la démence d'Alzheimer, leur efficacité est modeste et ils s'accompagnent de nombreux effets indésirables. Théoriquement, ils pourraient aggraver les troubles moteurs. Le guideline du NICE recommande les inhibiteurs de la cholinestérase dans les formes légères à modérées de démence parkinsonienne et précise que leur utilisation peut être envisagée dans les formes sévères de démence parkinsonienne.[130] Le guideline du NHG remet la décision au neurologue.[124] Seul le RCP de la rivastigmine mentionne comme indication le traitement de la démence de Parkinson; en Belgique, les inhibiteurs de la cholinestérase ne sont pas remboursés dans cette indication.
  - Certains troubles du sommeil spécifiques, tels que le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou les troubles du comportement en sommeil paradoxal, sont plus fréquents dans la maladie de Parkinson. L'akinésie nocturne, qui survient au moment où l'effet du traitement antiparkinsonien s'estompe, peut également influencer la qualité du sommeil. En concertation avec le neurologue, il sera déterminé si

le traitement médicamenteux contre la maladie de Parkinson doit être adapté et/ou si d'autres examens ou traitements sont nécessaires.[124]

Patients âgés

- La grande majorité des patients ont plus de 65 ans au moment du diagnostic de la maladie de Parkinson. Le positionnement de ces médicaments chez le patient âgé est donc globalement le même que dans la population générale (voir *rubrique "Positionnement"*).
- Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la prise en charge consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + un inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant sera éventuellement ajouté en cas de complications motrices.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens.
- Chez les patients âgés, et en particulier chez les plus de 80 ans, il existe un chevauchement important entre les symptômes psychiques de la maladie de Parkinson et d'autres troubles psychiques, ce qui complique le diagnostic et la prise en charge.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

10.6.1. Lévodopa

Positionnement

- Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans la maladie de Parkinson: *voir 10.6.*.
- La lévodopa par voie inhalée est utilisée pour le traitement intermittent des fluctuations motrices durant les périodes dites « off » de la maladie de Parkinson chez des patients traités par une association de lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase.[127]
- Les études cliniques montrent une amélioriation des symptômes moteurs des patients durant les périodes « off », *voir Folia de mars 2026*.[127] La voie inhalée permet un soulagement rapide et pourrait améliorer la qualité de vie des patients.
- Les patients doivent être en mesure de reconnaître les symptômes annonciateurs d'une période « off » et doivent pouvoir préparer leur inhalateur (ou être aidés par un soignant).
- La mise en place de la capsule dans l'inhalateur nécessite une bonne coordination manuelle, ce qui peut constituer un obstacle pour les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- On ne dispose pas encore de données permettant d'évaluer la tolérance respiratoire à long terme.

Contre-indications

- Glaucome à angle fermé.
- Phéochromocytome.
- Association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques.
- Antécédents de rhabdomyolyse non traumatique.

Effets indésirables

- Toux, irritation de la gorge, décoloration des expectorations.
- Nausées, vomissements.
- Infections des voies respiratoires supérieures.
- Chutes.
- Dyskinésie.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement**: en raison du manque de données, l'allaitement doit être interrompu durant le traitement de lévodopa par voie inhalée.

Patients âgés

- Chez les patients de plus de 60 ans, la première étape du traitement consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant peut être ajouté en cas de complications motrices. La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez le patient âgé.
- Commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Les patients doivent donc être en mesure de reconnaître les symptômes annonciateurs d'une période « off » et doivent pouvoir préparer leur inhalateur (ou être aidés par un soignant).
- La mise en place de la capsule dans l'inhalateur nécessite une bonne coordination manuelle, ce qui peut constituer un obstacle pour les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens. Les effets indésirables psychiques sont plus fréquents.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Risque d'hypotension orthostatique en cas d'association avec des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (*voir 10.6.4.*) et les inhibiteurs de la MAO-B (*voir 10.6.5.*), nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association avec des antagonistes dopaminergiques (antipsychotiques, dompéridone, métoclopramide) et avec l'isoniazide.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- La prise de lévodopa par voie inhalée n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO en raison du risque de bronchospasme.
- La prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou de machines durant le traitement par lévodopa. Elle est associée à une somnolence et des accès soudains de sommeil. Les patients doivent être informés de ce risque.
- L'arrêt brutal de la lévodopa peut entraîner une hyperthermie prononcée et une rigidité musculaire, ressemblant au syndrome malin des antipsychotiques (*voir Intro.6.2.5.*).

10.6.2. Lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale de la maladie de Parkinson: *voir 10.6.*.

- La lévodopa est un précurseur de la dopamine. La lévodopa est toujours associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique afin de diminuer les effets indésirables périphériques de la dopamine (troubles gastro-intestinaux, plus rarement troubles du rythme cardiaque).
- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial. La lévodopa est plus efficace que les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la MAO, agit plus rapidement que les agonistes dopaminergiques et entraîne moins d'abandons pour cause d'effets indésirables que les inhibiteurs de la MAO.[125] À long terme, l'apparition de dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques, surtout chez les patients plus jeunes. Pour cette raison, un traitement retardant le recours à la lévodopa ("stratégie d'épargne de la lévodopa" avec des agonistes dopaminergiques ou des IMAO) est parfois choisie chez les patients de moins de 60 ans. Mais, dans les guidelines, cette limite d'âge évolue et, aujourd'hui, la lévodopa est de plus en plus souvent utilisée chez les patients plus jeunes aussi, surtout en présence de symptômes importants. Dans les guidelines du NHG, un traitement "épargneur de lévodopa" est encore proposé chez les patients de moins de 40 ans.[124]
- Au stade précoce de la maladie de Parkinson, la première étape de la prise en charge consiste souvent à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa) en monothérapie. Ce traitement est souvent complété par d'autres antiparkinsoniens à un stade ultérieur, pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.[125]
- Chez les patients à un stade avancé de la maladie et présentant des fluctuations motrices sévères, d'autres voies d'administration sont parfois nécessaires. La lévodopa + carbidopa existe en préparation à administrer par sonde duodénale. La foslévodopa et la foscarbidopa sont des prodrogues qui sont converties *in vivo* en lévodopa et carbidopa. La foslévodopa + foscarbidopa est administrée par perfusion sous-cutanée continue.
- L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et le délai avant une amélioration est parfois long.

Contre-indications

- Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères, accident vasculaire cérébral aigu.
- Psychose.
- Glaucome à angle fermé.
- Ulcère gastro-duodénal en phase active.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Association avec les IMAO non sélectifs et les IMAO-A sélectifs.
- Gélules à libération prolongée: allergie au soja ou à l'arachide.

Effets indésirables

- Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, diarrhée, hypotension orthostatique.
- Chez les patients âgés en particulier: troubles psychiques tels que agitation, anxiété, confusion, hallucinations, réactions psychotiques, délirium et dépression.
- Insomnie, cauchemars, somnolence et endormissements soudains.
- Troubles du contrôle des impulsions avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité; beaucoup plus rarement qu'avec les agonistes dopaminergiques [*voir Folia de mars 2019*].
- Arythmie.
- Perte d'appétit, altération du goût.
- Coloration foncée des urines (sans danger).
- Rare: anomalies hématologiques telles que leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique.
- Après plusieurs années de traitement par la lévodopa: diminution progressive de la durée d'action ("*wearing-off*" ou "aggravation de fin de dose"), et apparition de dyskinésies (mouvements involontaires

anormaux) et d'épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet ("phénomène *on-off*").
- Symptômes évoquant le syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Foslévodopa et foscarbidopa: réaction et douleur au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- **Allaitement:** la lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Patients âgés

- Chez les patients de plus de 60 ans, la première étape du traitement consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant peut être ajouté en cas de complications motrices. La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez le patient âgé.
- Commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens. Les effets indésirables psychiques sont plus fréquents.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de repas riches en protéines.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (*voir 10.6.4.*) et les inhibiteurs de la MAO-B (*voir 10.6.5.*), nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Crises hypertensives en cas d'association à des inhibiteurs de la MAO non sélectifs.
- Renforcement des effets de la (fos)lévodopa en cas d'association avec les IMAO-A sélectifs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique excessive en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de prise de préparation à base de fer; il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de ces deux substances [*voir Folia de décembre 2023*].

Précautions particulières

- La prudence s'impose lors d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'affections coronariennes; chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert chronique; et dans une moindre mesure chez les diabétiques (dérégulation de la glycémie).
- L'arrêt brutal de la lévodopa peut entraîner une hyperthermie prononcée et une rigidité musculaire, évoquant le syndrome malin des antipsychotiques (*voir Intro.6.2.5.*)
- Chez les patients âgés: commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les patients parkinsoniens, mais aucune relation causale avec des médicaments n'a pu être établie.
- Pour une meilleure efficacité, il est préférable de prendre la lévodopa à jeun ou à distance de repas riches en protéines. Une prise avec des aliments pauvres en protéines peut être envisagée en cas de gêne gastro-intestinale.

- En raison de leur pharmacocinétique, les comprimés contenant de la lévodopa doivent être pris à heures fixes, répartis sur au moins 3 prises, à adapter en fonction de la réponse individuelle du patient. Ceci semble moins important pour la forme à libération prolongée. Les gélules à libération prolongée n'agissant que 3 heures après leur prise, elles sont parfois associées à des gélules à libération normale (par exemple le matin).
- Les gélules à libération prolongée contenant de la lévodopa + bensérazide ont une biodisponibilité plus faible. En cas de substitution des gélules à libération normale par des gélules à libération prolongée, la même dose sera conservée durant les 2-3 premiers jours, et sera ensuite augmentée progressivement si nécessaire, en fonction des symptômes (augmentation jusqu'à 50 % de la dose initiale).

Posologie

per os:

Débuter par 50 à 100 mg de lévodopa 3x/jour, à augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 400 à 800 mg par jour, à répartir sur au moins 3 prises (max. 1,6 g par jour).

Chez les patients âgés, commencer par la dose la plus faible (50 mg de lévodopa 3x/jour), augmentée par paliers de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre la dose efficace.

10.6.3. Agonistes dopaminergiques

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot; l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine ne sont pas des dérivés de l'ergot.
La rotigotine n'est plus commercialisé depuis octobre 2025.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Les agonistes dopaminergiques agissent moins vite sur les symptômes moteurs que la lévodopa. À long terme, l'apparition des dystonies et dyskinésies est moins fréquente avec les agonistes dopaminergiques. Ils sont utilisés pour le traitement de maladies de Parkinson à début précoce ("*young or early onset Parkinson's disease*"). Il faut tenir compte d'effets indésirables fréquents.[123]
- L'utilisation de la bromocriptine est limitée vu sa balance bénéfices risques défavorable liée aux nombreux effets indésirables (*voir la rubrique "Effets indésirables"*).[131]
- L'apomorphine est parfois utilisée par voie sous-cutanée pendant des périodes prolongées ou fréquentes d'akinésie réfractaire au traitement (périodes "*off*"). Elle est administrée par injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée (rarement en Belgique en l'absence d'un dispositif de pompe spécifique adapté à la pratique et en l'absence de remboursement).[123]
- Le pramipexole, la rotigotine (ne plus commercialisé depuis octobre 2025) et le ropinirole ont pour indication le syndrome des jambes sans repos ou restless legs syndrome [*voir Folia de février 2015*]. Dans cette indication, ils sont utilisés à des doses moins élevées que dans la maladie de Parkinson. Sous l'effet d'un traitement prolongé, on observe souvent une aggravation paradoxale du syndrome ("phénomène d'augmentation"). Pour cette raison, et compte tenu du risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne sont actuellement utilisés qu'en cas de réponse insuffisante, de contre-indication ou d'intolérance aux gabapentinoïdes (utilisation *off-label*, *voir 10.7.2.2.* et *10.7.2.3.*), ou dans les cas sévères.[132 133]
- La bromocriptine est également utilisée en prévention ou pour l'inhibition de la lactation pour des raisons médicales [*voir 6.8.*].

Contre-indications

- Apomorphine: dépression respiratoire; démence; troubles psychomoteurs; insuffisance hépatique (RCP).
- Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardio-vasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.

- Ropinirol: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Effets similaires aux effets indésirables de la lévodopa: hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.
- Hallucinations et autres réactions psychotiques.
- Somnolence et endormissement soudain; influence négative possible sur l'aptitude à conduire.
- Troubles du contrôle des impulsions (fréquent) [*voir Folia de mars 2019*]: boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité.
- Oedème des membres inférieurs.
- Risque de syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Bromocriptine: spasmes vasculaires, et réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée.
- Rotigotine: réactions cutanées fréquentes avec les systèmes transdermiques.
- Si le traitement est donné dans le cadre du syndrome des jambes sans repos: phénomènes d'augmentation (apparition des symptômes plus précocement dans la journée, extension des symptômes au torse et aux bras, apparition plus rapide des symptômes au repos).

Grossesse et allaitement

- Les agonistes dopaminergiques inhibent la sécrétion de prolactine, et peuvent dès lors inhiber la lactation (*voir 6.8. et Folia de novembre 2014*).

Patients âgés

- Le pramipexole et le ropinirole nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution de l'effet des agonistes dopaminergiques en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex. les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- La bromocriptine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine; à répéter régulièrement par la suite.
- Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de maladie de Raynaud.
- Bromocriptine: un suivi rapproché s'impose également en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Pramipexole et ropinirole: prudence chez les patients présentant des troubles psychiques ou une affection cardio-vasculaire sévère.
- Les dispositifs transdermiques à base de rotigotine contiennent de l'aluminium. En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].

10.6.4. Inhibiteurs de la COMT

L'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Les inhibiteurs de la COMT n'exercent pas d'effet antiparkinsonien; ils n'ont un intérêt qu'en association avec la lévodopa pour diminuer l'akinésie de fin de dose, mais au risque de majorer les dyskinésies.[134 135]

Contre-indications

- Phéochromocytome.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Augmentation des effets dopaminergiques (dyskinésies, nausées, anorexie, troubles du sommeil) en cas d'association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit parfois être réduite.
- Troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée (colite lymphocytaire).
- Hypotension orthostatique.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt ou de réduction brutale de la dose (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Élévation des enzymes hépatiques (rare).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'informations pour l'allaitement).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution possible de l'absorption de l'entacapone en cas d'utilisation concomitante de fer.

Précautions particulières

- Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.

10.6.5. Inhibiteurs de la MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline inhibent la monoamine oxydase B (MAO-B), en grande partie responsable de la dégradation centrale de la dopamine.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- La sélégiline et la rasagiline ont comme indication dans la maladie de Parkinson soit en monothérapie pour postposer l'utilisation de lévodopa, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.[123]
- Le safinamide a comme indication dans le RCP le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients

présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa.[123 136]

Contre-indications

- Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO.
- Rasagiline: rétinopathie.
- Sélégiline: présence d'ulcère gastro-duodénal, traitement concomitant avec des SSRI, SNRI, antidépresseurs tricycliques et sympathicomimétiques.
- Rasagiline et safinamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Accentuation des effets indésirables de la lévodopa, avec exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une diminution de la posologie de la lévodopa améliore ces effets secondaires.
- Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.
- Hypotension.
- Précordialgies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Myopathie.
- Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.
- Troubles mictionnels.
- Rasagiline: aussi leucopénie, conjonctivite.
- Safinamide: aussi cataracte et autres troubles oculaires.
- Sélégiline: aussi bradycardie; légère augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (pas d'informations). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Crises hypertensives en cas de prise d'aliments riches en tyramine et de sympathicomimétiques (rare).
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*), surtout avec la sélégiline, en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'hypertension, d'arythmie ou d'angine de poitrine, ainsi que chez les patients psychotiques et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Mieux vaut éviter de prendre ces médicaments le soir.

10.6.6. Anticholinergiques

Seuls les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson et dans les dystonies aiguës médicamenteuses sont repris ici. D'autres anticholinergiques sont décrits en *1.8.4.1. (atropine)*, *3.2. (spasmolytiques)* et *7.1.*

(médicaments de l'instabilité vésicale).

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Le recours aux anticholinergiques à action centrale est aujourd'hui limité au traitement des tremblements de la maladie de Parkinson. Ils sont parfois utilisés en monothérapie dans les formes légères du type à dominance de tremblement de la maladie, mais ils sont souvent associés à la lévodopa dans les formes sévères et les tremblements réfractaires.[123]
- Les anticholinergiques ont également pour indication, dans le RCP, le traitement des symptômes extrapyramidaux dus aux antipsychotiques ou à des substances apparentées telles que le métoclopramide et l'alizapride: par voie orale en cas d'akathisie, de parkinsonisme et de dyskinésie tardive, par voie intramusculaire ou intraveineuse dans les dystonies aiguës. Actuellement, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est disponible en Belgique, mais ils peuvent être importés de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*). Le rapport bénéfice/risque des anticholinergiques pris de manière systématique et prolongée dans cette indication est défavorable en raison du risque d'apparition ou de d'aggravation de dyskinésies tardives.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Les effets indésirables anticholinergiques classiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Patients âgés

- Prudence chez le patient âgé en raison du risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations selon la molécule). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- Un usage abusif d'anticholinergiques dû à leurs propriétés hallucinogènes et euphorisantes à doses élevées a été décrit.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques.

10.6.7. Associations

Positionnement

- *Voir 10.6.*

- L'association à base de lévodopa, carbidopa et entacapone peut être utilisée dans la maladie de Parkinson en cas de complications motrices liées à l'utilisation chronique de lévodopa.[123]

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux des constituants (*voir 10.6.2.*).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Posologie

- La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (*voir 10.6.2.*).

10.7. Antiépileptiques

Les antiépileptiques (aussi appelés médicaments anticonvulsivants) peuvent être classés en fonction de différents critères. Une classification appropriée d'un point de vue clinique est celle basée sur le spectre d'activité.

- Antiépileptiques avec un large spectre d'activité, efficaces dans plusieurs types de crises:
  - l'acide valproïque et le valproate
  - la lamotrigine
  - le lévétiracétam et le brivaracétam
  - le topiramate
  - le pérampanel
  - le zonisamide.
- Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, par exemple efficaces dans les crises focales ou dans les crises tonico-cloniques sans myoclonies et sans absences:
  - la carbamazépine et l'oxcarbazépine
  - la gabapentine
  - la prégabaline
  - le phénobarbital et la primidone
  - la phénytoïne
  - la tiagabine (plus commercialisée depuis septembre 2026)
  - le lacosamide
  - le cénobamate.
- Antiépileptiques à usage limité:
  - l'éthosuximide
  - le felbamate
  - la fenfluramine
  - le rufinamide
  - le stiripentol
  - la vigabatrine
  - certaines benzodiazépines (*voir 10.1.1.*).

Positionnement

- *Epilepsie*
  - La décision de débuter un traitement antiépileptique, tout comme la décision d'y mettre fin, est individualisée selon la fréquence des crises, leur intensité, ou le risque de lésions associées aux crises. Les médicaments antiépileptiques réduisent le risque de récidive des crises, mais n'agissent pas sur la cause de l'épilepsie.[137]
  - Chez bon nombre de patients ayant présenté pour la première fois une crise épileptique, l'expectative semble justifiée: le fait de ne pas instaurer immédiatement un traitement antiépileptique chronique ne semble pas influencer négativement l'évolution de l'épilepsie à long terme.[138] Un traitement

antiépileptique chronique est cependant presque toujours indiqué dès que le diagnostic d'épilepsie a été établi.[138]

- En principe, on débute le traitement antiépileptique de préférence par une monothérapie avec adaptation de la posologie, éventuellement en se basant sur les concentrations plasmatiques (dans le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital, de la lamotrigine et de la phénytoïne). Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera nécessaire.[139 140]
- Le clobazam, le clonazépam et le nitrazépam, des benzodiazépines, ont comme indication dans leur RCP le traitement d'entretien de l'épilepsie, mais leurs effets indésirables, tels que sédation et dépendance, limitent leur utilisation. Certaines benzodiazépines sont également utilisées dans le traitement des convulsions tonico-cloniques aiguës prolongées ou répétées (état de mal épileptique): le midazolam (par voie intramusculaire (off-label) ou buccale), le diazépam (par voie rectale) ou le lorazépam (par voie intraveineuse) (*voir 10.1.1.* et *Folia de septembre 2015*).
- Chez la femme en âge de procréer, le choix de l'antiépileptique doit aussi tenir compte du risque de tératogénicité de certains antiépileptiques (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* et *Folia d'avril 2023*).
- Le traitement antiépileptique des patients âgés est compliqué par les comorbidités, la co-médication et l'altération de la pharmacocinétique. Chez les personnes âgées, outre le contrôle des crises, les effets indésirables et l'impact sur la qualité de vie sont des critères d'évaluation importants.[141]
- Un médicament à base de cannabidiol (CBD) est autorisé en Europe pour le traitement de certaines formes d'épilepsie réfractaires (syndrome de Lennox Gastaut, syndrome de Dravet), mais il n'est pas disponible en Belgique. Il peut être importé conformément à la législation belge [*voir Folia de décembre 2019*] (*voir Intro.2.11.15.*). Depuis mai 2025, une préparation magistrale à base de cannabidiol est remboursée en Belgique pour ces indications, sous certaines conditions. Il existe des preuves limitées de l'efficacité du cannabidiol à court et moyen terme, mais son utilisation s'accompagne de nombreux effets indésirables.[142 143]

- *Autres indications*
  - Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, oxcarbazépine (*off-label*), gabapentine, prégabaline (*voir 8.1.*).
  - Dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*):
    - Prévention et traitement des convulsions lors d'un sevrage (off-label): carbamazépine et gabapentine.
    - Prévention des rechutes (*off-label*): gabapentine et topiramate.
  - Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte; l'efficacité des antidépresseurs est la mieux documentée (*voir 10.1.* et *10.3.*).
  - Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (indication qui n'est pas mentionnée dans tous les RCP) (*voir 10.3.8.*).
  - Syndrome des jambes sans repos: la gabapentine et la prégabaline sont désormais utilisées (*off-label*) en traitement de première intention, à la place des agonistes dopaminergiques, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*).[132 133]
  - Traitement préventif de la migraine: acide valproïque et valproate, topiramate (*off-label*) (*voir 10.9.2.*).
  - Algie vasculaire de la face: topiramate (*off-label*, *voir 10.7.1.4.*).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Tous les antiépileptiques ont des effets indésirables neurologiques et psychiques, tels que somnolence, troubles cognitifs, troubles du comportement et de l'humeur. Une méta-analyse montre que l'utilisation d'antiépileptiques est associée à une légère augmentation du risque d'idées et de comportements

suicidaires. Ce risque est plus clairement démontré pour certains produits que pour d'autres, mais il ne peut être exclu pour aucun antiépileptique.

- La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la lamotrigine sont con-sidérés comme des médicaments à haut risque de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le DRESS (*voir Intro.6.2.6.*, et *Folia de mai 2021*). Des cas de réactions cutanées graves ont également été décrits avec la plupart des autres antiépileptiques. Seuls les RCP de la tiagabine, du stiripentol et de la vigabatrine ne mentionnent pas cet effet indésirable.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité.** Dans bon nombre de cas d'épilepsie, ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque de crises d'épilepsie incontrôlées pour la mère et le fœtus. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure l'épilepsie elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible. Chez les femmes non-épileptiques avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est nécessaire, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. Lorsque le traitement antiépileptique est poursuivi chez une femme enceinte, il convient d'opter si possible pour un seul antiépileptique, à la plus faible dose possible.
  - Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de **0,4 mg d'acide folique** par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et **certainement dès la période périconceptionnelle** (*voir 14.2.2.6.*), jusqu'à la fin du premier trimestre.[145] Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes sous antiépileptiques, selon nos principales sources.
  - Sur base des données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [*voir Folia d'avril 2023*]. Avec certains antiépileptiques, un effet sédatif est susceptible de se manifester chez le nouveau-né.
  - **L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative.** Il est associé à un risque **plus important** de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) **par rapport aux autres antiépileptiques** [*voir Folia de décembre 2014 et Folia de mars 2015*] et provoque des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (*voir 10.7.1.1.*) [*voir Folia d'avril 2023*]. La prescription de l'acide valproïque aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions spécifiques [*voir Folia de juin 2018*].
  - Avec la **carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate** [*voir Folia de février 2024*], il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. La primidone expose probablement à un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital.
  - Concernant les antiépileptiques plus récents, les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse ne sont pas ou insuffisamment connus, les données étant trop limitées (brivaracétam, pérampanel, zonisamide, oxcarbazépine, tiagabine, lacosamide, cénobamate, felbamate, fenfluramine, rufinamide, stiripentol, vigabatrine ou équivoques (gabapentine, prégabaline) [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Des troubles neurodéveloppementaux sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide

valproïque, le topiramate, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque [*voir Folia d'avril 2023* et *Folia de février 2024*].
    - Une étude de 2024 semblait montrer un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception [*voir Folia de mai 2024*]. Des études plus récentes ont donné des résultats contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que les données sont contradictoires et que le lien de causalité est incertain. Par mesure de sécurité et dans l'attente des résultats d'une large étude en cours, il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Allaitement:
    - Le valproate, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine et la phénytoïne sont considérés comme probablement compatibles avec l'allaitement. L'utilisation de la lamotrigine et du lévétiracétam pendant l'allaitement peut entraîner des effets indésirables chez l'enfant: évaluer les bénéfices pour la mère et l'enfant en fonction des risques respectifs.
    - Topiramate, zonisamide, phénobarbital, primidone, éthosuximide et felbamate: leur utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.
    - Brivaracétam, pérampanel, prégabaline, tiagabine, lacosamide, cénobamate, rufinamide, stiripentol et vigabatrine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Le traitement antiépileptique des patients âgés est compliqué par les comorbidités, la co-médication et l'altération de la pharmacocinétique. Dans cette population, les effets indésirables et l'impact sur la qualité de vie sont des critères d'évaluation importants, outre le contrôle des crises.[141]
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Presque tous les antiépileptiques sont des inhibiteurs, des inducteurs et/ou des substrats des isoenzymes CYP; il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- De nombreux antiépileptiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*) figurent bien dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle "80+" pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Certains antiépileptiques peuvent causer une diminution des taux d'acide folique dans le sang. Inversement, la prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, et peut-être aussi carbamazépine).
- De nombreux antiépileptiques sont de puissants inducteurs de plusieurs isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), ce qui peut entraîner de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (notamment les antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et avec d'autres antiépileptiques. Parmi les

interactions importantes, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le topiramate et le cénobamate sont également des inhibiteurs des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- De nombreux antiépileptiques sont des substrats des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier pour le phénobarbital, la primidone, la vigabatrine et les benzodiazépines.

Posologie

- La posologie utilisée dans l'épilepsie n'est mentionnée ici que pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés. Une posologie est aussi donnée pour certaines autres indications des antiépileptiques, p.ex. les douleurs neuropathiques, la névralgie du trijumeau, la migraine.
- Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées individuellement. Aucune posologie n'est mentionnée pour les enfants.

10.7.1. Antiépileptiques avec un large spectre d'activité

10.7.1.1. Acide valproïque et valproate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- L'acide valproïque/valproate a un rapport bénéfice/risque positif chez de nombreux patients épileptiques. Son rapport bénéfice/risque est toutefois défavorable chez les femmes ayant un désir de grossesse. L'acide valproïque est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne doit être utilisé que si des mesures de précaution strictes faisant partie d'un programme de prévention de la grossesse ont été prises [*voir Folia de juin 2018* et le *symbole* ▼ *au niveau des spécialités*].[15] Les données concernant un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception sont contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que le lien de causalité est incertain, mais il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Le valproate en intraveineux est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines.[146] Cette indication n'est pas mentionnée dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est aussi utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*), mais cette indication ne figure pas dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est également utilisé dans les troubles bipolaires (*voir 10.3.8.*). Cette indication ne figure pas dans tous les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Épilepsie généralisée idiopathique.
- Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'un épisode maniaque de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré (pas tous les RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques.
- Certaines maladies mitochondriales et métaboliques; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements et diarrhée, hyperplasie des gencives. Parfois: pancréatite.
- Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication, et le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.
- Tremblements, troubles extrapyramidaux, parfois parkinsonisme réversible.
- Somnolence, troubles de la mémoire, céphalées, vertiges, nystagmus.
- Confusion, hallucinations, agressivité, agitation; rare: comportement anormal, idées et comportements suicidaires.
- Anémie, thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase.
- Prise de poids.
- Hyponatrémie; rare: hyperammoniémie avec risque d'encéphalopathie.
- Hypersensibilité cutanée, perte de cheveux (réversible), anomalies au niveau des ongles; des cas de réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes; rare: syndrome des ovaires polykystiques.
- Incontinence urinaire.
- Surdité.
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**, *Folia de juin 2018 et Folia d'avril 2023*
  - **La grossesse est une contre-indication. L'acide valproïque est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques avec entre autres des anomalies au niveau du tube neural (telles que** *spina bifida***) en cas d'utilisation pendant le premier trimestre.**
  - **Thrombopénie, perturbation de l'agrégation plaquettaire, diminution du fibrinogène et hépatotoxicité chez le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère.**
  - **L'exposition in utero à l'acide valproïque peut influencer négativement les fonctions cognitives des enfants et augmenter le risque de troubles du comportement et d'autisme.**
  - Une étude de 2024 semblait montrer un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités dans les 3 mois précédant la conception par valproate [*voir Folia de mai 2024*]. Des études plus récentes ont donné des résultats contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que les données sont contradictoires et que le lien de causalité est incertain. Par mesure de sécurité et dans l'attente des résultats d'une large étude en cours, il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Allaitement:
  - L'acide valproïque/valproate passe en faible quantité dans le lait maternel. Quelques cas de troubles hématologiques ont été signalés chez le nourrisson, mais selon la plupart des sources, l'allaitement

maternel reste possible et probablement sans danger.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, utiliser des doses plus faibles, en fonction de l'effet clinique.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le valproate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la carbamazépine, la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate.
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an; chez l'enfant, chaque mois pendant les 6 premiers mois.
- En cas d'hypoalbuminémie et chez les personnes âgées, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique.

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La lamotrigine est également utilisée pour prévenir les épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires (*voir 10.3.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales ou généralisées et du syndrome de Lennox-Gastaut, et en monothérapie pour le traitement des absences.
- Chez les patients âgés de plus de 12 ans: en monothérapie ou comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou focales et du syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse de la bouche.

- Agressivité, irritabilité; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires n'est pas exclue.
- Céphalées, somnolence, vertiges, tremblements, insomnie; rare: méningite aseptique, troubles du mouvement, aggravation d'une maladie de Parkinson.
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.
- Rash (très fréquent); risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Fatigue, douleurs musculaires et articulaires.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Arythmies (rare).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**
  - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance mensuelle des concentrations sériques pendant la grossesse et pendant les deux premières semaines du post-partum est recommandée (taux allant de 3 à 13 mg/l).
  - La lamotrigine peut diminuer les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (et pourrait diminuer aussi celles des contraceptifs transdermiques et vaginaux) (voir rubrique "Interactions").
- Allaitement:
  - La lamotrigine passe dans le lait maternel en quantités variables, mais importantes. Occasionnellement, elle peut provoquer chez l'enfant de la somnolence, de l'apnée, une éruption cutanée, et une mauvaise succion. Les bénéfices doivent être évalués par rapport aux risques pour la mère et l'enfant.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate: risque accru de rash en cas de traitement concomitant.
- Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).
- Les contraceptifs oraux (et peut-être également les contraceptifs transdermiques et vaginaux) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, ce qui peut entraîner, durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine, avec risque de toxicité. Inversement, la lamotrigine peut diminuer les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (et éventuellement aussi des contraceptifs transdermiques et vaginaux), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité

contraceptive et des saignements en dehors des règles. Le DIU au cuivre ou au lévonorgestrel semble être le contraceptif à privilégier chez les femmes traitées par lamotrigine [*voir Folia de novembre 2021*].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.3. Lévétiracétam et brivaracétam

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le brivaracétam est un analogue du lévétiracétam. Le brivaracétam ne semble pas plus efficace que le lévétiracétam. Leur profil d'innocuité est similaire [*voir Folia de novembre 2018*].[147]
- Le lévétiracétam ou le brivaracétam en intraveineux est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines.[146] Cette indication n'est pas mentionnée dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Lévétiracétam
  - En monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans.
  - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie focale à partir de l'âge de 1 mois, et dans les crises tonico-cloniques et l'épilepsie avec myoclonies à partir de l'âge de 12 ans.
- Brivaracétam
  - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, toux.
- Céphalées, somnolence, fatigue, vertiges, tremblements.
- Dépression, agressivité, anxiété, insomnie, irritabilité; parfois idées et comportement suicidaires survenant plus fréquemment chez l'adolescent; troubles du comportement chez l'enfant [*voir Folia de novembre 2018*].
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, anorexie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Éruptions cutanées; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.
  - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lévétiracétam peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance des concentrations sériques pendant la grossesse est recommandée.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du brivaracétam pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:

- Le lévétiracétam passe dans le lait maternel. Il peut parfois provoquer les effets indésirables suivants chez l'enfant: somnolence, apnée, éruptions cutanées et mauvaise tétée. Les bénéfices doivent être évalués par rapport aux risques pour la mère et l'enfant.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du brivaracétam pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le lévétiracétam n'a pas ou peu d'effet sur les enzymes du CYP450. Le risque d'interactions pharmacocinétiques est faible.
- Le lévétiracétam nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le lévétiracétam influence peu ou pas les enzymes CYP450. Le risque d'interactions pharmacocinétiques est limité.
- Le brivaracétam est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.4. Topiramate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le topiramate est également un traitement étayé en prophylaxie antimigraineuse chez l'adulte (*voir 10.9.2.*).
- Le topiramate est aussi utilisé *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*) et en traitement de fond de l'algie vasculaire de la face (AVF), mais cette utilisation est peu documentée.[148]

Indications (synthèse du RCP)

- En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans les crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou dans les crises tonico-cloniques, et dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prophylaxie de la migraine.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite, dyspnée, toux, épistaxis.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, sécheresse buccale.
- Anémie.
- Perte d'appétit; perte de poids, mais aussi prise de poids; parfois acidose métabolique.
- Dépression, insomnie, anxiété, confusion, agressivité, troubles de l'humeur et du comportement; parfois idées et comportements suicidaires.
- Paresthésies, somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, acouphènes, troubles de l'attention et de la mémoire, troubles de la coordination, ataxie, tremblements.
- Troubles de la vision, diplopie; rare: myopie aiguë avec risque de glaucome.
- Alopécie, éruptions cutanées, prurit; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse musculaire.
- Néphrolithiase, dysurie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Diminution de la transpiration avec risque d'hyperthermie, en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **La grossesse est une contre-indication, quelle que soit l'indication dans laquelle le topiramate est utilisé. Le risque de malformation congénitale chez les enfants exposés in utero au premier trimestre de grossesse est accru par rapport aux enfants de mères non-exposées pendant la grossesse [***voir Folia d'avril 2023***]. Des données confirment aussi un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (en particulier les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles du spectre autistique) en cas d'exposition in utero [***voir Folia de février 2024***].**
  - Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception).
- Allaitement:
  - Le topiramate est excrété dans le lait maternel; les effets observés chez le nourrisson incluent diarrhée, somnolence, irritabilité et prise de poids inadéquate. Le topiramate sera donc de préférence évité pendant l'allaitement, d'après nos sources.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le topiramate nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale, ce qui est sou-vent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) pourrait augmenter la toxicité du lithium.
- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- À fortes doses (à partir de 200 mg par jour ou plus), le topiramate est un inducteur du CYP3A4: une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques,

vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Les patients ayant une prédisposition à la néphrolithiase peuvent présenter un risque accru de formation de calculs rénaux.

10.7.1.5. Pérampanel

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'appoint (*add-on*) des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) à partir de l'âge de 4 ans, ou des crises d'épilepsie généralisées à partir de l'âge de 7 ans.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, perte ou augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Agressivité, colère, anxiété, confusion; parfois troubles psychotiques (principalement au moment d'initier le traitement) et idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, fatigue, somnolence, irritabilité, dysarthrie, ataxie et troubles de la marche et de l'équilibre avec risque de chute, surtout chez le patient âgé.
- Diplopie, vision trouble.
- Douleurs dorsales.
- Des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du pérampanel pendant la grossesse (pas ou peu d'informations disponibles).
  - Le pérampanel diminue l'efficacité des contraceptifs contenant un progestatif, voir rubrique *"Interactions"*.
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du pérampanel pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

Patients âgés

- Les effets indésirables neurologiques sont plus fréquents chez les patients âgés.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le pérampanel nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- À des doses quotidiennes de 12 mg ou plus: diminution de l'efficacité de tout contraceptif contenant un progestatif; il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.6. Zonisamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Il n'existe pas suffisamment de preuves démontrant la supériorité du zonisamide par rapport aux antiépileptiques déjà disponibles [*voir Folia de mars 2019*]. Il coûte nettement plus cher que les autres antiépileptiques et n'est pas remboursé en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

- Adulte: en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).
- Adulte et enfant à partir de 6 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).

Contre-indications

- Allergie à l'arachide ou au soja.
- Hypersensibilité aux sulfamidés.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie.
- Agitation, irritabilité, confusion, parfois agressivité, idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, somnolence, troubles de la mémoire et de l'attention, ataxie, nystagmus, troubles d'élocution, tremblements.
- Diplopie.
- Risque accru de lithiase rénale, surtout chez les patients prédisposés.
- Éruptions cutanées, prurit, alopécie; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Diminution de la transpiration avec risque d'hyperthermie, en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du zonisamide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

- Allaitement:
  - Le zonisamide est excrété en grande quantité dans le lait maternel. L'utilisation du zonisamide est déconseillée pendant l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Chez l'enfant, il est conseillé de surveiller le poids, les taux de bicarbonate et de prévenir le risque de déshydratation et de coup de chaleur.

10.7.2. Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit

10.7.2.1. Carbamazépine et oxcarbazépine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La carbamazépine est un des médicaments les mieux étudiés dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.[15]
- La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences, les crises atoniques et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.[149 150]
- La carbamazépine est aussi étayée dans les troubles bipolaires, que ce soit pour le traitement des épisodes maniaques aigus ou pour le traitement chronique régulateur de l'humeur (*voir 10.3.8.*)[86] , ainsi que dans les douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*), notamment dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne.[151 152]
- La carbamazépine est parfois utilisée, *off-label*, comme alternative aux benzodiazépines pour la prévention et le traitement des convulsions lors d'un sevrage éthylique (*voir 10.5.1.*).
- L'oxcarbazépine est un dérivé de la carbamazépine qui est utilisé pour le traitement de l'épilepsie dans les mêmes indications que la carbamazépine, mais qui entraîne moins d'interactions.
- L'oxcarbazépine est parfois utilisée *off-label* dans la névralgie du trijumeau.[152]

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
  - Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
  - Troubles bipolaires.
  - Névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.

- Antécédents de dépression médullaire.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.
- Sirop: utilisation chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines (ou moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés), sauf si aucune autre option de taitement n'est disponible (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Vomissements, nausées, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, sécheresse buccale.
- Agitation, confusion, troubles de l'humeur; moins fréquents avec la carbamazépine; une légère augmentation d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, céphalées, tremblements.
- Diplopie, vision trouble.
- Fréquent: urticaire, réactions cutanées allergiques pouvant prendre des formes graves; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir rubrique Intro.6.2.6.*). Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (voir rubrique *"Précautions particulières"*). Il existe une allergie croisée avec la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques ainsi que des réactions cutanées allergiques surviennent fréquemment en début de traitement, en particulier lorsque le traitement est initié à forte dose ou chez un patient âgé. Ces effets indésirables disparaissent généralement spontanément après quelques jours ou après une réduction temporaire de la dose.
- Leucopénie, thrombocytopénie, rare: anémie; moins fréquents avec l'oxcarbazépine.
- Perturbation des enzymes hépatiques, rare: hépatite ou insuffisance hépatique.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture.[144]
- Œdème, prise de poids; hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.
- Rare: arythmies et troubles de la conduction cardiaque.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment concernant l'acide folique dès la période périconceptionelle).**
  - **Forte suspicion d'effet tératogène de la carbamazepine.**
  - Les données sur l'oxcarbazépine sont limitées mais plutôt rassurantes; le risque malformatif semble plus faible mais un risque tératogène ne peut être exclu. Il faut tenir compte de la diminution possible des concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine en cours de grossesse.
  - La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).
  - L'utilisation de la carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) diminue l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.
- Allaitement:
  - La carbamazépine et l'oxcarbazépine passent en quantités limitées dans le lait maternel. Des effets sur l'enfant sont rarement observés. La plupart des sources considèrent la carbamazépine et l'oxcarbazépine comme (probablement) compatibles avec l'allaitement.

Patients âgés

- Surveillance régulière des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques ainsi que du taux de sodium avant le début du traitement et pendant celui-ci. L'hyponatrémie (plus prononcée avec l'oxcarbazépine) est plus fréquente chez les personnes âgées.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de

mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

- La carbamazépine est un inducteur puissant des isoenzymes CYP; l'oxcarbazépine est également un inducteur, mais moins puissant. Il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'oxcarbazépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale grave, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La carbamazépine et la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*) figurent bien dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle “80+” pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de carbamazépine.
- La carbamazépine est un substrat du CYP3A4, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et de certains antibiotiques.
- L'oxcarbazépine a également un effet inducteur du CYP3A4, moins puissant toutefois que celui de la carbamazépine.
- Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques (voir “Précautions particulières”).
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.
- La carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool. Une consommation excessive et chronique d'alcool peut réduire les concentrations plasmatiques de la carbamazépine. Une réduction ou un arrêt brutal de la consommation chronique d'alcool peut accélérer le métabolisme de la carbamazépine et renforcer ainsi le risque de convulsions.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Suivi régulier des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques et de la natrémie lors de l'instauration et pendant l'utilisation.
- L'évaluation périodique des concentrations plasmatiques est utile en cas d'épilepsie non contrôlée, de changements de traitement, pour surveiller l'observance, en cas de grossesse, chez les enfants ou adolescents, et en cas de suspicion d'effets indésirables.
- Les patients d'origine asiatique doivent être testés pour la présence de l'allèle HLA-B*1502 avant le traitement. Chez les patients porteurs de cet allèle, la carbamazépine et l'oxcarbazépine ne doivent pas être utilisées en raison du risque de réactions cutanées graves. Il existe une allergie croisée avec la

phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Comme la carbamazépine induit son propre métabolisme, les taux plasmatiques ne sont fiables qu'après quelques semaines. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose après quelques semaines.
- En raison de la présence d'une dose trop élevée du propylène glycol (comme excipient), le sirop de carbamazépine ne peut pas être utilisé chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines (ou moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés). Cependant, pour certaines indications, aucun traitement alternatif sous une forme d'administration apropriée n'est disponible. Si un traitement par carbamazépine est considéré comme indispensable, le sirop peut être utilisé dans cette tranche d'âge sous surveillance stricte.

Posologie

- Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.
- Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.
- Avec le sirop, on obtient des pics plus élevés qu'avec la même dose administrée sous forme de comprimés. Il est préférable de commencer le traitement avec des doses plus faibles et de les augmenter progressivement de manière à éviter les effets indésirables. Lors du passage des comprimés au sirop, la même dose journalière sera administrée, en la répartissant sur des doses plus faibles et plus fréquentes.

10.7.2.2. Gabapentine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La gabapentine et la prégabaline présentent un mécanisme d'action très similaire.
- Parmi les indications mentionnées dans le RCP de la gabapentine figure également, outre l'épilepsie, le traitement des douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*).
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [*voir Folia de février 2018*].[153]
- La gabapentine est également utilisée, off-label, dans le traitement de la fibromyalgie, sur la base d'études cliniques.[154]
- La gabapentine et la prégabaline ont supplanté les agonistes de la dopamine comme traitement de première intention du syndrome des jambes sans repos, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*). Il s'agit d'une utilisation off-label, tant pour la gabapentine que pour la prégabaline.[132 133]
- La gabapentine est parfois utilisée, off-label, comme alternative aux benzodiazépines pour la prévention et le traitement des convulsions lors d'un sevrage éthylique (*voir 10.5.1.*).
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).
- Douleurs neuropathiques périphériques, telles que neuropathie diabétique et névralgie post-herpétique.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Infection des voies respiratoires, syndrome grippal, dyspnée, toux; infection des voies urinaires.
- Leucopénie.

- Nausées, vomissements, gingivite, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie.
- Anorexie, augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Confusion, troubles de l'humeur, troubles anxieux, irritabilité, pensées anormales; signal d'une légère augmentation du risque d'idées suicidaires et de suicide.
- Somnolence, fatigue, insomnie, céphalées, vertiges, ataxie, troubles de la marche, dysarthrie, nystagmus, tremblements, troubles de la mémoire, paresthésie, hypoesthésie, convulsions.
- Troubles de la vision.
- Hypertension, vasodilatation.
- Œdème (périphérique et facial), purpura, éruptions cutanées, prurit; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de DRESS (*voir Intro.6.2.6.*), ont été décrits.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Tous les antiépileptiques, et en particulier la gabapentine et la prégabaline, semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [*voir Folia de mai 2025*].[144]
- Risque de dépendance et d'abus avec risque de surdosage, parfois avec issue fatale [*voir Folia de février 2020*].
- Impuissance.
- Rare: dépression respiratoire.
- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [*voir Folia d'octobre 2024*].
- Réactions allergiques (urticaire); des cas de syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruptions cutanées, hépatite, lymphadénopathie), pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, ont été rapportés.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement:
  - L'utilisation de la gabapentine pendant l'allaitement est peu documentée, mais la plupart des sources considèrent qu'elle est probablement compatible avec l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La gabapentine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La gabapentine et la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) figurent bien dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle "80+" pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Risque de sédation et de dépression respiratoire en cas d'association à des opioïdes.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité de la gabapentine, bien que la pertinence clinique de

cet effet soit incertaine. Il est préférable de prendre la gabapentine au moins 2 heures après la prise d'antiacides.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments [*voir Folia de février 2020*].

10.7.2.3. Prégabaline

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La gabapentine et la prégabaline présentent un mécanisme d'action très similaire.
- Parmi les indications mentionnées dans le RCP de la prégabaline figure également, outre l'épilepsie, le traitement des douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*) et l'anxiété généralisée chez l'adulte (*voir 10.1.*).
- La prégabaline est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [*voir Folia de février 2018 et Folia de février 2020*].[153]
- La prégabaline est également utilisée, *off-label*, dans le traitement de la fibromyalgie, sur la base d'études cliniques.[154 155]
- La prégabaline, ainsi que la gabapentine, ont supplanté les agonistes de la dopamine comme traitement de première intention du syndrome des jambes sans repos, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*). Il s'agit d'une utilisation *off-label*, tant pour la prégabaline que pour la gabapentine.[132 133]

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (toujours comme traitement adjuvant).
- Douleurs neuropathiques.
- Anxiété généralisée chez l'adulte.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite.
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Confusion, irritabilité, insomnie, euphorie; rare: idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, somnolence, céphalées, ataxie, troubles de la coordination, dysarthrie, tremblements, troubles de la mémoire et de la concentration, paresthésie, hypoesthésie.
- Diplopie, vision trouble.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Diminution de la libido, dysfonction érectile.
- Parfois: insuffisance cardiaque et arythmies et troubles de la conduction cardiaques.
- Tous les antiépileptiques, et en particulier la prégabaline et la gabapentine, semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [*voir Folia de mai 2025*].[144]
- Risque de dépendance et d'abus avec risque de surdosage, parfois avec issue fatale [*voir Folia de février 2020*].
- Des cas de dépression respiratoire ont été rapportés.

- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [*voir Folia d'octobre 2024*].
- Œdème, parfois éruptions cutanées, prurit; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Parfois: réactions d'hypersensibilité systémiques, notamment angiœdème.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**
  - Les données concernant les risques d'utilisation de la prégabaline pendant la grossesse sont équivoques [*voir Folia d'avril 2023*].
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produit pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque connue.
- La prégabaline nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque de sédation et de dépression respiratoire en cas d'association avec des opioïdes.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance cardiaque connue.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments [*voir Folia de février 2020*].

10.7.2.4. Phénobarbital et primidone

La primidone est transformée partiellement en phénobarbital.

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le phénobarbital et la primidone ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans le traitement de l'épilepsie en raison de leurs nombreux effets indésirables et interactions.[138]
- La primidone, à faible dose, est efficace dans le traitement du tremblement essentiel[156] (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées, crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- Phénobarbital par voie intraveineuse: état de mal épileptique lorsque les autres médicaments n'ont pas

l'effet escompté.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Phénobarbital: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée.
- Sédation, fatigue, apathie, céphalées, vertiges, ataxie, nystagmus; agitation paradoxale chez l'enfant.
- Vision trouble.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Dépendance, manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.
- Rare: réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice, lupus érythémateux systémique. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502. Il existe une allergie croisée avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne.
- Forme intraveineuse: parfois: hypotension, choc, apnée; importantes nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou extra-vasculaire.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène du phénobarbital.**
  - **Il y a de plus en plus d'indications qu'une exposition in utero ou durant les premières années de la vie au phénobarbital puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.**
  - L'utilisation de la primidone pendant la grossesse est beaucoup moins documentée. La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. La primidone expose probablement à un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital.
  - L'utilisation prolongée de phénobarbital ou de primidone pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement:
  - Le phénobarbital et la primidone sont excrétés dans le lait maternel et ont une longue demi-vie. Leur utilisation durant l'allaitement doit être évitée.

Patients âgés

- L'utilisation du phenobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.
- Effet néfaste à long terme sur le comportement (notamment augmentation du risque suicidaire) et sur les facultés cognitives, en particulier chez les personnes âgées.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec

les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le phénobarbital et la primidone sont de puissants inducteurs des isoenzymes CYP. Il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le phénobarbital et la primidone nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de phénobarbital et de primidone.
- Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier avec le phénobarbital et la primidone.
- L'utilisation du phenobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.

10.7.2.5. Phénytoïne

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La phénytoïne (syn. diphénylhydantoïne) a comme indication dans le RCP le traitement de 2ème intention ou le traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées ou partielles. La phénytoïne n'est pas utilisée pour traiter les crises d'absences.[149]
- La phénytoïne est utilisée *off-label* comme antiarythmique (*voir 1.8.2.*).
- La phénytoïne par voie intraveineuse n'est plus commercialisée en Belgique, mais elle est parfois encore utilisée, importée de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées et crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Discrasies sanguines.
- En cas d'utilisation intraveineuse (forme qui n'est plus disponible en Belgique): bradycardie, bloc sino-

auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, décompensation cardiaque.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Confusion, agressivité, agitation, nervosité, troubles de la mémoire, dépression, manifestations psychotiques; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremblements et de la nervosité, ou à une sensation d'ébriété et de fatigue.
- Hyperplasie gingivale, rare: dysmorphie faciale et hypertrichose en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les jeunes.
- Macrocytose et anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Prurit, éruptions cutanées, pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et un Ssyndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*), en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (personnes d'origine asiatique). Allergie croisée avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la primidone.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Il existe des preuves d'un effet tératogène: des données indiquent un risque accru de malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux sont décrits (risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme et impact négatif sur le développement cognitif de l'enfant).** Certaines sources ne s'opposent pas à son utilisation pendant la grossesse si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.
  - La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement:
  - La phénytoïne passe en faible quantité dans le lait maternel. Son utilisation est compatible avec l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La phénytoïne est un inducteur puissant des isoenzymes du CYP ; il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La phénytoïne nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

- Diminution de la concentration plasmatique en cas de consommation chronique et exagérée d'alcool.
- La phénytoïne est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inducteur du CYP1A2 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.
- La phénytoïne est largement métabolisée dans le foie et présente une forte liaison protéique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou une hypoalbuminémie, une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour éviter une toxicité.

Posologie

- En cas d'administrations répétées, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après une semaine environ, étant donné la longue demi-vie (environ 20 heures).
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent chez l'adulte entre 10 et 20 µg/ml, chez les personnes âgées entre 5 et 15 µg/ml.

10.7.2.6. Tiagabine

La tiagabine n'est plus commercialisée depuis septembre 2026.

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, diarrhées, douleurs abdominales.
- Dépression, labilité émotionnelle, nervosité, troubles de la concentration; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Vertiges, fatigue, somnolence, tremblements.
- Ecchymoses.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tiagabine pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- À prendre pendant le repas pour éviter une augmentation rapide de la concentration

10.7.2.7. Lacosamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le lacosamide par voie intraveineuse est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique réfractaire aux benzodiazépines.[146] Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Monotherapie ou *add-on*: dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.
- Seulement en *add-on*: dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, sécheresse buccale.
- Dépression, confusion, insomnie, irritabilité; parfois: idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, céphalées, fatigue, ataxie, troubles de la marche et de l'équilibre, dysarthrie, troubles de l'attention et de la mémoire, somnolence, spasmes musculaires, tremblements, nystagmus, paresthésie; hypoesthésie.
- Diplopie, vision trouble.
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.
- Éruptions cutanées, prurit; parfois: angiœdème, urticaire; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du lacosamide pendant la grossesse et

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le lacosamide nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'association à d'autres médicaments qui influencent la conduction (p.ex. carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline et certains antiarythmiques).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.2.8. Cénobamate

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant de crises focales avec ou sans généralisation chez l'adulte atteint d'une épilepsie insuffisamment contrôlée par au moins deux traitements.

Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Constipation, diarrhée, nausées, sécheresse buccale.
- Céphalées, confusion; parfois: idées et comportements suicidaires.
- Somnolence, troubles de la coordination, dysarthrie, aphasie, nystagmus.
- Diplopie, vision trouble.
- Éruptions cutanées, rare: réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Raccourcissement de l'intervalle QT.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Élévation des enzymes hépatiques, rarement insuffisance hépatique sévère.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du cénobamate pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le cénobamate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'efficacité de la contraception orale peut diminuer en cas d'utilisation concomitante. Le RCP recommande l'utilisation d'un moyen de contraception non hormonal additionnel jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Précautions particulières

- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant l'instauration du traitement et pendant le traitement. Une évaluation clinique et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés sans délai chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Si une atteinte hépatique est confirmée, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (diminution progressive de la dose) doit être envisagé.
- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3. Antiépileptiques à usage limité

10.7.3.1. Éthosuximide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- L'éthosuximide a comme indication dans le RCP le traitement des absences chez l'enfant et chez l'adulte.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, gêne et douleurs abdominales, parfois hoquet.
- Ataxie, céphalées, vertiges, somnolence.
- Parfois: agressivité, dépression, troubles du sommeil, troubles psychotiques, idées et comportements suicidaires.
- Rash érythémateux, urticaire; parfois: syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Parfois: anomalies hématologiques.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Forte suspicion d'effet tératogène.**
- Allaitement:
  - L'éthosuximude passe dans le lait maternel; de la somnolence et des troubles de la succion ont notamment été décrits chez l'enfant. **L'allaitement est déconseillé.**

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3.2. Felbamate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le felbamate a comme indication dans le RCP le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte ou de l'enfant (à partir de l'âge de 4 ans), non-contrôlé par les autres antiépileptiques.[142] Le felbamate expose à des effets indésirables graves (anémie aplastique, insuffisance hépatique aiguë) potentiellement mortels.[14 157]

Contre-indications

- Antécédents de troubles hématologiques.
- Antécédents de troubles hépatiques.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, perte de poids, anorexie.
- Hépatotoxicité, pouvant évoluer dans de rares cas vers une insuffisance hépatique aiguë (parfois fatale).
- Troubles du sommeil, somnolence, vertiges, céphalées.
- Diplopie, troubles de la vision.
- Rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Rare: anomalies hématologiques, y compris anémie aplastique (parfois fatale).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations). Le felbamate étant excrété dans le lait maternel et ayant une toxicité hématologique et hépatique parfois sévères, **l'allaitement est déconseillé.**

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le felbamate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le felbamate pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (en particulier ceux contenant du gestodène) [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

10.7.3.3. Fenfluramine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La fenfluramine a des propriétés amphétaminiques et sérotoninergiques. La fenfluramine a déjà été commercialisée comme anorexigène pour la perte de poids, puis retirée du marché suite à la survenue de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires (*voir Folia de septembre 2006*). Elle ne peut être prescrite et remboursée que sous des conditions strictes.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant pour les crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

- Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.
- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Administration d'inhibiteur de la monoamine oxydase dans les 14 jours précédents.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**

- Fatigue, somnolence.
- Perte d'appétit, diarrhée.
- Mydriase, risque de glaucome.
- Cardiopathies valvulaires, hypertension artérielle pulmonaire.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'information disponible).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Un bilan et une surveillance échocardiographiques doivent être réalisés pour limiter le risque de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Le poids doit être surveillé pour limiter la perte de poids.

10.7.3.4. Rufinamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le rufinamide est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.[149]

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Infections respiratoires, épistaxis.
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, perte d'appétit, anorexie, perte de poids.
- Anxiété, insomnie; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, troubles de la marche et de la coordination, tremblements, convulsions, apparition d'un état de mal épileptique.
- Diplopie, vision trouble.
- Éruptions cutanées; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Douleurs dorsales.
- Oligoménorrhée.
- Raccourcissement de l'intervalle QT.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du rufinamide pendant la grossesse et

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3.5. Stiripentol

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le stiripentol est réservé au traitement du syndrome de Dravet (forme sévère d'épilepsie chez le nourrisson), en association au clobazam et au valproate.[149]

Indications (synthèse du RCP)

- Syndrome de Dravet.

Contre-indications

- Antécédents de délire ou de psychose.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, anorexie, perte de poids.
- Insomnie, agressivité, irritabilité, troubles du comportement.
- Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie.
- Neutropénie réversible, rare: thrombopénie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du stiripentol pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le stiripentol nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

Administration

- Le stiripentol se dégrade rapidement en milieu acide: toujours administrer avec des aliments (pas de produits laitiers, de jus de fruits ou de boissons gazeuses).

10.7.3.6. Vigabatrine

Positionnement

- La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.[157]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant *add-on* dans les crises épileptiques focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).

Contre-indications

- Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, prise de poids.
- Agitation, agressivité, nervosité, irritabilité, dépression, réactions paranoïdes, insomnie; rare: idées et comportements suicidaires.
- Somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, troubles de l'attention et de la mémoire, dysarthrie, tremblements.
- Œdème, alopécie.
- Douleurs articulaires.
- Anémie.
- Diplopie, vision trouble.
- Très fréquent: anomalies irréversibles du champ visuel, survenant généralement après des mois, voire des années de traitement, mais pouvant également survenir plus tôt, et se présentant sous la forme d'un rétrécissement concentrique du champ visuel, pouvant aller jusqu'à une vision en tunnel et même une cécité dans les cas graves. Souvent, le patient n'est pas conscient de ces anomalies du champ visuel [*voir Folia de septembre 2022*].
- Psychoses et prise de poids en cas de traitement prolongé.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la vigabatrine pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La vigabatrine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier pour la vigabatrine.
- Contrôle du champ visuel au moins une fois par an. Certaines recommandations proposent un contrôle de la vision tous les 3 mois durant le traitement, et à 3 et à 6 mois après son arrêt.

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

- L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est globalement faible et n'est souvent obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables. La poursuite ou non du traitement est déterminée par le ressenti du patient. Aucun des médicaments mentionnés dans cette rubrique n'a comme indication le traitement des crampes musculaires (nocturnes) sans cause neurologique sous-jacente.
- Les benzodiazépines (*voir 10.1.1.*) ont un effet sur la spasticité musculaire douloureuse, mais l'effet est très court. Seul le diazépam a cette indication dans son RCP.
- Le baclofène et la tizanidine ont comme indication dans le RCP sur la spasticité liée à des troubles vasculaires cérébraux, à la sclérose en plaques, ou à la sclérose latérale amyotrophique. Le baclofène est aussi utilisé par voie intrathécale, au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse et réfractaire aux traitements oraux.
- Le baclofène est aussi utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (*voir 10.5.1.*).
- Des injections de toxine botulique sont utilisées dans les cas de spasticité focale, affectant les muscles striés comme la spasticité d'un membre, la dystonie cervicale, le blépharospasme et l'hémispasme facial.[158] [159] [160] La toxine botulique a aussi d'autres indications dans son RCP, notamment l'hyperactivité vésicale (*voir 7.1.*), l'hyperhydrose axillaire et l'hypersalivation, la migraine chronique (*voir 10.9.2.*) et l'utilisation à des fins esthétiques. Les indications et les modalités de remboursement varient d'une spécialité à l'autre.
- L'efficacité du cannabis pour la réduction de la douleur et de la spasticité est surtout étudiée chez les patients atteints de sclérose en plaques [*voir Folia de décembre 2019*]. Dans certaines études, le cannabis est associé à une réduction limitée de la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques (*voir 10.14.*). Chez les patients atteints de SEP, il n'est utilisé qu'en présence de symptômes réfractaires à d'autres médicaments (baclofène, tizanidine, toxine botulique).[159]
- La *fampridine* (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, a pour indication l'amélioration des

troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques. Elle donne lieu à de nombreux effets indésirables potentiels [*voir Folia de juillet 2023*].[159] Depuis février 2018, la fampridine n'est plus remboursée aux nouveaux patients.

Contre-indications

- Baclofène par voie intrathécale: infection locale ou systémique.
- Toxine botulique: maladies musculaires telles que la myasthénie grave; infection au site d'injection; rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie.
- Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'**allaitement**.
- Fampridine: antécédents de convulsions, insuffisance rénale (RCP).
- Tizanidine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, tremblements, épilepsie.
- Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie, diplopie ou ptosis, paralysie faciale. Rare: réactions anaphylactiques; très rare, avec issue potentiellement fatale: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.
- Cannabinoïdes: anorexie, troubles gastro-intestinaux, trouble de la voix, sécheresse buccale, fatigue, somnolence, vertiges, syncope, troubles de l'attention et de la mémoire, confusion, hallucinations, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, idées suicidaires, délire.
- Fampridine: troubles gastro-intestinaux, infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges, apparition ou aggravation d'une névralgie du trijumeau. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Baclofène: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du baclofène pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). En particulier en cas de prise orale de fortes doses (80 mg ou plus par jour) pendant la grossesse, des symptômes de sevrage (convulsions) peuvent apparaître chez le nouveau-né. L'administration intrathécale entraîne des concentrations plasmatiques beaucoup plus faibles chez la mère.
  - Toxine botulique: l'utilisation de la toxine botulique est très peu documentée pendant la grossesse, mais son application locale est probablement sans danger; en cas d'administration intramusculaire de la dose recommandée, elle ne passe pratiquement pas dans la circulation maternelle. Le passage transplacentaire est très faible (masse moléculaire élevée).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tizanidine, des cannabinoïdes et de la fampridine pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Allaitement:
  - Baclofen: seule une faible quantité de baclofène passe dans le lait maternel. Dans la plupart de nos sources, le baclofène est considéré comme probablement compatible avec l'allaitement. En cas d'administration intrathécale, les effets indésirables pour le nourrisson sont encore moins probables.
  - Tizanidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tizanidine pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations). Il est probable que la tizanidine passe dans le lait maternel; compte tenu de son effet sédatif, la prudence est de mise.
  - Toxine botulique: l'utilisation de la toxine botulique pendant l'allaitement est très peu documentée, mais son application locale est probablement sans danger; en cas d'administration intramusculaire de la dose recommandée, elle ne passe pratiquement pas dans la circulation maternelle. Sa masse moléculaire étant élevée, elle ne passe probablement pas dans le lait maternel.

- Les cannabinoïdes sont contre-indiqués pendant l'allaitement.
- Fampridine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la fampridine pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Interactions

- Baclofène, cannabinoïdes et tizanidine: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).
- Fampridine: risque de crises d'épilepsie en association à des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (*voir Intro.6.2.8.*).
- La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Risque de manifestations de sevrage à l'arrêt de la plupart des myorelaxants.
- Baclofène et tizanidine:
  - Commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
  - Prudence en cas d'insuffisance hépatique.
  - Risque de chute chez les patients post-AVC et chez les patients âgés en raison d'une hypersédation.
  - Risque de confusion plus élevé en cas d'insuffisance rénale chronique.
- Toxine botulique:
  - Les unités de toxine botulique sont spécifiques à chaque spécialité et ne sont pas interchangeables.
- Cannabinoïdes:
  - Prudence en cas d'affections cardio-vasculaires graves, d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, et chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances.
  - La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.
- Fampridine:
  - Prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque.

10.9. Antimigraineux

10.9.1. Médicaments de la crise migraineuse aiguë

Positionnement

- Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic précis, comme l'indique le guideline belge "*Prise en charge de la migraine*". Il peut être utile de demander au patient de tenir un journal de ses maux de tête afin de poser le diagnostic de migraine ou de mieux comprendre les facteurs qui influencent la migraine.[161]
- Dans le traitement de la crise migraineuse, il est important d'initier un médicament dès les premiers symptômes de céphalée.[161] Le choix du traitement dépend de la réponse individuelle. Le guideline belge sur la migraine recommande de recourir d'abord à un traitement symptomatique au moyen d'un analgésique simple (type AINS), à combiner éventuellement avec un gastroprocinétique. Le paracétamol n'est pas recommandé comme premier choix, sauf si les AINS sont contre-indiqués ou si le patient n'a pas encore essayé aucun autre médicament. Si les médicaments symptomatiques n'ont pas pu apporter d'amélioration après trois crises, il est recommandé d'instaurer un traitement par triptans oraux.[161]
- Les triptans: il n'est pas prouvé que les faibles différences en termes d'efficacité et d'effets indésirables

observées entre les triptans oraux aient un impact clinique dans le traitement de la migraine.[162] En revanche, les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent influencer le choix. Dans le RCP, il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h (4h pour le naratriptan) avec la première prise. Lorsqu'un soulagement insuffisant est obtenu avec différents triptans, l'ajout d'un analgésique non opioïde ou un AINS au triptan est envisageable.[162] En cas de réponse insuffisante aux formes orales des triptans, le sumatriptan en auto-injection sous-cutanée peut encore avoir un effet lors d'un épisode suivant.[162] Le RCP de certains triptans (formes administrées par voie sous-cutanée ou intranasale) mentionne également l'algie vasculaire de la face comme indication, sur la base d'études cliniques.[163]

- Association sumatriptan + naproxène: l'association fixe a pour indication dans le RCP le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte lorsqu'une monothérapie a été insuffisante. L'association de sumatriptan + naproxène semble montrer une efficacité supérieure au placebo ainsi qu'à la prise individuelle de naproxène ou de sumatriptan [*voir Folia de mai 2026*]. L'efficacité de l'association fixe par rapport aux 2 composants pris séparément n'a pas été étudiée. Tout comme pour les triptans en monothérapie, il est déconseillé dans le RCP d'administrer une deuxième dose pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h avec la première prise. L'association fixe ne permet pas une adaptation individuelle de la posologie de chaque composant, ni de les prendre séparément et peut augmenter le risque d'effets indésirables. Certainement lorsqu'une seconde dose est prise en cas de réapparition des symptômes, cela doit être pris en compte [*voir Folia de mai 2026*].
- Dérivés de l'ergot: leur rapport bénéfice/risque est défavorable en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables.[161 17] Seule l'ergotamine orale en association avec la caféine est encore commercialisée (*voir 10.9.1.3.*).
- Les antagonistes du récepteur du CGRP (*voir 10.9.2.3.*): l'atogépant et le rimégépant, des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), ont pour indication dans le RCP le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*) ainsi que le traitement aigu de la migraine chez l'adulte. Dans des études randomisées, ils ont démontré les deux une efficacité supérieure à celle du placébo [*voir Folia d'avril 2023* et *Folia d'août 2026*]. Il existe très peu d'études comparatives directes avec d'autres médicaments de la crise migraineuse aiguë [*voir Folia de décembre 2025*]. Des données limitées suggèrent que le rimégépant est également efficace chez les patients qui ne répondent pas suffisamment aux triptans.[164] On manque de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients qui prennent déjà du rimégépant à titre prophylactique ou reçoivent un autre traitement prophylactique. La plupart des recommandations considèrent les antagonistes du récepteur du CGRP comme une alternative aux triptans, lorsque ceux-ci ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués.[165 166 167]
- Enfants et adolescents: la migraine est également fréquente chez les enfants et les adolescents. Il existe des preuves limitées de l'efficacité de l'ibuprofène dans la crise migraineuse aiguë chez l'enfant. La forme d'administration nasale du sumatriptan et du zolmitriptan a pour indication la migraine chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (RCP). L'efficacité des formes d'administration nasale chez les adolescents a surtout été démontrée pour le sumatriptan ; pour le zolmitriptan, les données sont plus limitées.[168 169]
- Céphalées dues à une surconsommation de médicaments: l'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux spécifiques (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) peut augmenter la fréquence des céphalées et induire des céphalées dues à une surconsommation de médicaments. C'est une cause fréquente de céphalées chroniques.[161] L'arrêt brutal des médicaments surconsommés peut entraîner une aggravation temporaire des céphalées et provoquer des symptômes de sevrage tels que nausées,

vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et agitation.[161 170]

- Ni les triptans ni les dérivés de l'ergot n'ont pour indication la prophylaxie antimigraineuse dans le RCP.
- Il n'est pas clair si la migraine menstruelle nécessite une approche spécifique. Des études de bonne qualité méthodologique font défaut pour les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les AINS; les triptans ont été étudiés de manière limitée et se sont révélés plus efficaces qu'un placebo.[171]

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des céphalées dans la migraine avec ou sans aura, y compris la migraine menstruelle.
- Traitement aigu des algies vasculaires de la face (certains triptans).

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés.
- Eléptritan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zolmitriptan: troubles du rythme cardiaque, syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hypertension artérielle non contrôlée; palpitations.
- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges.
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (*voir 10.9.1.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: le sumatriptan et l'életriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Rizatriptan: risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol.

- Le rizatriptan, le sumatriptan et, dans une moindre mesure, le zolmitriptan: le moclobémide inhibe leur métabolisation, avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables.
- L'almotriptan et l'élétriptan sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière trop fréquente (pas plus de 10 jours par mois) à cause du risque de chronicisation de la migraine.

Posologie

- Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde ou un AINS.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée.
  - En cas d'administration orale ou nasale, une 2^{e} et une 3^{e} dose peuvent être prises, mais un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (intervalle de 4 heures pour le naratriptan.
  - En cas d'injection sous-cutanée, la dose maximale est de 2 injections par 24 heures. Un intervalle d'au moins 1 heure doit être respecté entre deux injections.
  - La dose maximale par 24 heures doit être respectée.

10.9.1.2. Associations triptan + AINS

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*.
- L'association fixe de sumatriptan et naproxène a pour indication dans le RCP le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte lorsqu'une monothérapie a été insuffisante. L'association semble montrer une efficacité supérieure au placebo ainsi qu'à la prise individuelle de naproxène ou de sumatriptan. L'efficacité de l'association fixe par rapport aux 2 composants pris séparément n'a pas été étudiée [*voir Folia de mai 2026*].
- Tout comme pour les triptans en monothérapie, il est déconseillé dans le RCP d'administrer une deuxième dose pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h avec la première prise.
- L'association fixe ne permet pas une adaptation individuelle de la posologie de chaque composant ni de les prendre séparément et peut augmenter le risque d'effets indésirables. Certainement lorsqu'une seconde dose est prise en cas de réapparition des symptômes, cela doit être pris en compte [*voir Folia de mai 2026*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des crises de migraine chez l'adulte en cas de traitement insuffisant avec une monothérapie.

Contre-indications

- **Grossesse: après la 20ème semaine.**
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, de vasospasme coronarien, de maladie vasculaire périphérique ou de symptômes ou signes compatibles avec une cardiopathie ischémique.

- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Hypertension modérée et sévère et hypertension légère non contrôlée.
- Réactions antérieures d'hypersensibilité en réponse à l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Ulcère gastroduodénal aigu actif ou hémorragie gastro-intestinale ou épisodes antérieurs récurrents. Antécédents d'hémorragie ou de perforation du tractus gastro-intestinal supérieur liés à un traitement antérieur par AINS.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique modérée et sévère.
- Association avec des dérivés de l'ergot.
- Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par IMAO.

Effets indésirables

- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine.
- Élévation transitoire de la tension artérielle survenant peu après le traitement.
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque, dyspnée.
- Troubles gastro-intestinaux et ulcères. Douleur abdominale haute, brûlures d'estomac.
- Nausées, vomissements; constipation.
- Étourdissement, picotements, somnolence, fatigue, troubles sensoriels, y compris paresthésie et hypoesthésie, sensations de chaleur ou de froid, douleur, myalgies.
- Céphalées. Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (*voir 10.9.1.*).
- Bouffées congestives.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
- Réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angiœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique ou avec un autre AINS.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Sumatriptan: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation par rapport aux autres triptans. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Naproxène:
  - Lors du premier trimestre, le risque de malformations semble être très faible en cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles. Le risque d'avortement spontané et de tératogénicité est limité.
  - Les AINS sont déconseillés lors du second trimestre et contre-indiqués à partir du troisième trimestre.
- Allaitement:
  - Le sumatriptan est probablement sans danger pendant la période d'allaitement.
  - Le naproxène passe dans le lait maternel et peut s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Cependant, il est peu probable qu'une utilisation occasionnelle entraine des effets indésirables. Son utilisation pendant une courte durée est peu documentée mais probablement sûre.

Interactions

- Celles des différents constituants, *voir 10.9.1.1.* et *9.1.1.*.

Précautions particulières

- Celles des différents constituants, *voir 10.9.1.1.* et *9.1.1.*.

Posologie

- 1 comprimé de 85 mg sumatriptan / 500 mg naproxène dès les premiers symptômes de céphalée.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée une fois; un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (mais voir aussi rubrique *"Positionnement"*).

10.9.1.3. Dérivés de l'ergot dans des associations

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*
- Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore commercialisée. L'ergotamine a une faible biodisponibilité et peut renforcer les symptômes tels que nausées et vomissements, qui accompagnent souvent la crise migraineuse.[17 161]

Indications (synthèse du RCP)

- Crise migraineuse et céphalées vasculaires.

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura prolongé, migraine avec aura cérébrale, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, paresthésies, extrémités froides, rarement claudication intermittente et angor.
- Nécrose tissulaire (ergotisme) consécutive à des spasmes vasculaires en cas de surdosage, d'utilisation prolongée ou d'hypersensibilité.
- Réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot.
- Induction de céphalées dues aux médicaments en cas d'utilisation trop fréquente (*voir 10.9.1.*).

Grossesse et allaitement

- **Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués pendant la grossesse (déclenchement de contractions utérines, risque d'hypoxie fœtale) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru de spasmes vasculaires et de nécrose tissulaire en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres dérivés de l'ergot, des β-bloquants, des héparines, des triptans ou des sympathicomimétiques.
- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
- L'ergotamine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les dérivés de l'ergot ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique ni pris trop fréquemment (pas plus de 10 jours par mois).

10.9.2. Médicaments prophylactiques

Positionnement

- Le guideline belge *Prise en charge de la migraine chez l'adulte* recommande d'ajouter un médicament prophylactique si le patient souffre au moins deux jours par mois d'une crise de migraine qui le gêne dans ses activités, si les stratégies de traitement de crise sont au maximum et si le patient est prêt à prendre des médicaments tous les jours.[161] Ce guideline date d'avant la commercialisation des anticorps monoclonaux contre la migraine et des antagonistes du récepteur du CGRP, qui ne sont pas administrés quotidiennement.
- Le traitement prophylactique diminue la gravité et la fréquence des crises, mais ne peut pas toujours les empêcher complètement. Une réduction de moitié du nombre de jours de migraine est considérée comme un succès par l'*International Headache Society*.[172 173]
- Les bêta-bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (*voir 1.5.*) ont un rapport bénéfice/risque favorable. L'indication n'est mentionnée dans le RCP que pour le métoprolol et le propranolol. L'aténolol et le bisoprolol se sont également avérés efficaces (indication ne figurant pas dans le RCP).[162 161]
- L'acide valproïque (off-label), le topiramate, l'amitriptyline (*voir 10.3.*) et la flunarizine se sont également avérés efficaces.[162] La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024. Le guideline belge sur la migraine, qui date d'avant la commercialisation des anticorps monoclonaux contre la migraine et des antagonistes du récepteur du CGRP, recommande le topiramate en cas de contre-indication à un bêtabloquant.[161] **L'acide valproïque et le topiramate sont contre-indiqués en prévention des crises de migraine pendant la grossesse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les jeunes femmes.** Chez les enfants et les adolescents migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo; en outre, ils entraînent plus d'effets indésirables [*voir Folia de juin 2017*].
- Pour le lisinopril (*voir 1.7.1.*), le candésartan (*voir 1.7.2.*) et la venlafaxine (*voir 10.3.*) il existe des preuves limitées d'efficacité.[174] La prophylaxie antimigraineuse ne figure pas parmi les indications dans le RCP des spécialités.
- *Anticorps monoclonaux*: l'érénumab et l'eptinezumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le neuropeptide CGRP, impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Pour tous ces anticorps monoclonaux, le RCP mentionne comme indication la prophylaxie de la migraine épisodique ou chronique chez les patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. La place des anticorps monoclonaux par rapport aux autres antimigraineux disponibles en prophylaxie reste à élucider [*voir Folia d'août 2021 et Folia de juin 2023*]. La première étude comparative entre un anticorps monoclonal et un « gépant » n'a montré aucune différence en termes de réponse.[175]
- *Antagonistes du récepteur du CGRP*: le rimégépant et l'atogépant sont des petites molécules antagonistes des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les "gépants". Ces deux médicaments ont pour indication dans le RCP la prophylaxie de la migraine, ainsi que le traitment aigu de la migraine (*voir 10.9.1.*). En prophylaxie, le RCP mentionne comme indication la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois; pour l'atogépant la prophylaxie de la migraine épisodique et chronique; pour le rimégépant uniquement la prophylaxie de la migraine épisodique. Dans des études randomisées, ces deux médicaments ont démontré une diminution significative du nombre de jours de migraine par rapport au placébo; pour le rimégépant, cette différence était plutôt modeste (*voir Folia d'avril 2023 et Folia de mars 2024*). La place des antagonistes du récepteur

du CGRP au sein de l'arsenal thérapeutique prophylactique de la migraine est encore incertaine.

- Des injections de toxine botulique (*voir 10.8.4.*) ont un effet limité dans la migraine chronique, une forme très sévère mais rare de la migraine (céphalées pendant au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine, pendant au moins 3 mois).[162]
- L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois, et seulement après 6 mois dans le cas de la toxine botulique. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient, par exemple au moyen d'un agenda des céphalées.[161] [162] Selon le guideline belge sur la migraine chez l'adulte, l'arrêt progressif du traitement prophylactique peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace.[161]
- Dans les formes de migraine très invalidantes, plusieurs médicaments prophylactiques sont parfois associés, mais il n'existe pratiquement aucune étude contrôlée à ce sujet.
- Des études de qualité sur la prévention de migraine menstruelle font défaut. La prise en continu d'un contraceptif hormonal ou d'un traitement hormonal de la ménopause peut être envisagée dans la migraine sans aura; dans la migraine avec aura, les estrogènes sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'AVC.[162]

10.9.2.1. Flunarizine

Positionnement

- *Voir 10.9.2.*
- La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024.

Contre-indications

- Antécédents de dépression.

Effets indésirables

- Sédation.
- Dépression.
- Prise de poids.
- Symptômes extrapyramidaux.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

10.9.2.2. Anticorps monoclonaux dans la migraine

Positionnement

- *Voir 10.9.2.*
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- La prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Effets indésirables

- Alopécie.
- Erénumab, frémanezumab et galcanézumab:
  - Réactions au site d'injection.
  - Constipation (en particulier avec l'érénumab).
  - Prurit.
  - Aggravation du phénomène de Raynaud.

- Réactions d'hypersensibilité graves (angiœdème, réactions anaphylactiques, urticaire,…) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration.
- Erénumab: aussi spasmes musculaires.
- Frémanezumab: aussi vertiges, bronchite.
- Galcanézumab: aussi vertiges.

- Eptinezumab: rhinopharyngite, réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (parfois graves) et fatigue.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des anticorps monoclonaux pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des anticorps monoclonaux pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères, des antécédents de troubles psychiatriques ou neurologiques ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Prudence chez les patients atteints du phénomène de Raynaud et/ou de sclérodermie.
- Les données de pharmacovigilance suggèrent un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension artérielle chez certains patients. Ce risque est surtout rapporté avec l'érénumab, mais ne peut être exclu avec le galcanézumab et le frémanezumab.
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

10.9.2.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- L'atogépant et le rimégépant, des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), ont pour indication dans le RCP le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*) ainsi que le traitement de la crise migraineuse aiguë (*voir 10.9.1.*).
- Seul l'atogepant est remboursé sous certaines conditions et uniquement pour le traitement prophylactique de la migraine.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
- Prophylaxie de la migraine épisodique et chronique (uniquement l'atogépant) chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris rash sévère.
- Atogépant: aussi constipation.

Interactions

- Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.
- L'atogépant est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et d'OATP1B1/OATP1B3. La dose doit être réduite à 10 mg par jour en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) ou

de l'OATP (par exemple ciclosporine, ritonavir).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des antagonistes du récepteur du CGRP pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Les RCP ne recommandent pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: Dans les RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus dans la majorité des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Atogépant: la dose doit être réduite à 10 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- Le rimégépant et l'atogépant doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

10.10. Médicaments de la myasthénie

Positionnement

- La grande majorité des myasthénies est de type auto-immun.
- Des cas de myasthénie de novo et des cas d'aggravation de myasthénie ont été rapportés en association avec des médicaments, notamment avec des statines.[176 177]
- La pyridostigmine, un inhibiteur des cholinestérases, inhibe l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine au niveau du système nerveux périphérique, augmentant ainsi les effets de ce neurotransmetteur sur les muscles striés et les muscles lisses. La pyridostigmine fait partie du traitement initial de la plupart des patients atteints de myasthénie grave.[178]
- Une corticothérapie (*voir 5.5.*) est associée, parfois temporairement, au traitement à base de pyridostigmine, chez les patients présentant des symptômes graves ou chez les patients présentant des symptômes modérés et ne répondant pas suffisamment à la pyridostigmine en monothérapie.[178]
- De nombreux immunosuppresseurs (l'azathioprine et le mycophénolate étant les mieux documentés par des études cliniques, *voir 12.3.1.*) sont utilisés chez les patients présentant des contre-indications aux corticostéroïdes ou nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes (indication qui ne figure pas dans le RCP).[178] Les immunomodulateurs suivants ont pour indication, dans leur RCP, certaines formes sévères de myasthénie grave: l'éculizumab, le ravulizumab et le zilucoplan (*voir 12.3.2.6.1.*), ainsi que l'efgartigimod alfa (*voir 12.3.2.7.5.*) et le rozanolixizumab (*voir 12.3.2.7.7.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Myasthénie grave.

Contre-indications

- Obstruction des voies urinaires.

Effets indésirables

- Effets indésirables de type cholinergique (nausées, vomissements, stimulation du système nerveux central, bradycardie, bronchospasme); en cas de surdosage, la plupart de ces effets peuvent être neutralisés par l'atropine (1 mg en i.v. lente) (*voir 1.8.4.1.*).

Interactions

- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet

anticholinergique.
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants.

10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Positionnement

- Les interventions non médicamenteuses suivantes ont suffisamment démontré leur efficacité dans le traitement de la démence lors d'études cliniques: soutien aux soignants informels par des interventions psychosociales et de psychoéducation, formation du personnel soignant dans les institutions, programmes d'exercices physiques, stimulation cognitive ou entraînement cognitif du patient.[179]
- Le rapport bénéfice/risque des médicaments anti-Alzheimer est controversé [*Folia d'août 2018*], leur effet étant modeste et leurs effets indésirables assez nombreux.[180]
- Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur ou d'un effet préventif des médicaments anti-Alzheimer sur le développement de la maladie d'Alzheimer, que ce soit dans la population générale ou chez des personnes présentant des troubles cognitifs légers.[181]
- Il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; ces médicaments ont été autorisés (enregistrés) sur la base de tests de la fonction cognitive comme critères d'évaluation.[180] La question de savoir si ces médicaments peuvent retarder le placement en institution spécialisée est controversée.[180]
- Les inhibiteurs des cholinestérases à action centrale ont un effet favorable modeste et temporaire sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Il n'est pas possible de prédire quels patients répondront au traitement. Les différents inhibiteurs des cholinestérases semblent comparables entre eux quant à leur efficacité.[182] Il n'existe aucune preuve convaincante en faveur d'un bénéfice des inhibiteurs des cholinestérases sur les troubles du comportement liés à la démence.[180]
- Avec les inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable modeste et temporaire a également été observé dans certaines études dans la démence liée à la maladie de Parkinson[183] , dans la démence à corps de Lewy[184] et dans la démence vasculaire.[185] Dans la maladie de Parkinson, l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases peut être entravée par une aggravation des symptômes moteurs.
- La mémantine a été associée à un bénéfice limité dans la maladie d'Alzheimer à un stade avancé, dans des études de courte durée.[186] [180] Le rapport bénéfice/risque est contesté [*voir Folia d'août 2018*].
- L'utilité d'associer deux médicaments de la maladie d'Alzheimer est controversée. L'association d'un inhibiteur des cholinestérases avec la mémantine donne un bénéfice limité dans des études de courte durée[186] [180] , mais le rapport bénéfice/risque est contesté [*voir Folia d'août 2018*].
- L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGb 761) n'a pas d'effet avéré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.[187] Les nombreux compléments alimentaires qui contiennent du *Ginkgo biloba* ne sont pas documentés.[42] [43]
- Pour les autres médicaments avancés comme options thérapeutiques dans la démence (tels les acides gras oméga-3, les préparations de vitamine B, la vitamine E, l'acide folique, le piracétam, la sélégiline, la nimodipine, le traitement hormonal de substitution, les AINS, les antiagrégants, les corticostéroïdes, les statines), aucun effet n'a été démontré.[188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197]
- En ce qui concerne l'usage des antipsychotiques dans les troubles du comportement liés à la démence, *voir 10.2.*

10.11.1. Inhibiteurs des cholinestérases

Positionnement

- *Voir 10.11.*

Indications (synthèse du RCP)

- Formes légères à modérément sévères de la démence d'Alzheimer.
- Formes légères à modérément sévères de démence chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique (certains RCP).

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Galantamine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids, hypersalivation.
- Sudation profuse.
- Bradycardie, hypertension, bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction supraventriculaire.
- Incontinence urinaire.
- Vertiges, céphalées, tremblements. Susceptibles d'induire ou d'exacerber des symptômes extrapyramidaux ou parkinsoniens.
- Agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
- Donépézil, possible aussi avec galantamine et rivastigmine: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Galantamine: syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale de la maladie d'Alzheimer *voir 10.11.* rubrique "Positionnement".
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointe).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
- Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles de la conduction cardiaque, troubles du rythme) en cas d'association à d'autres médicaments à effet cardiaque (entre autres β-bloquants, vérapamil et diltiazem), et de médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants (*voir 18.1.3.*).
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique [*voir Folia de juin 2008*].
- Le donézépil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le RCP précise que les inhibiteurs des cholinestérases doivent être administrés le soir, mais qu'en cas de rêves anormaux, de cauchemars ou d'insomnie, une prise le matin peut être envisagée.
- Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de

brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].

10.11.2. Mémantine

Positionnement

- *Voir 10.11.*
- La mémantine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (de type NMDA).

Indications (synthèse du RCP)

- Maladie d'Alzheimer.

Effets indésirables

- Hallucinations, confusion, agitation, vertiges, céphalées, fatigue, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Patients âgés

- La mémantine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*), et d'effets indésirables dopaminergiques en cas d'association à des médicaments dopaminergiques.

10.11.3. Ginkgo biloba

Positionnement

- *Voir 10.11.*

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles cognitifs chez les patients atteints d'une démence légère à modérée.

Contre-indications

- Troubles de la coagulation sanguine.

Effets indésirables

- Convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie [*voir Folia d'août 2003*].
- Risque d'hémorragie.

Interactions

- Augmentation possible du risque de saignements en cas d'association à un autre médicament favorisant les saignements (par exemple, antiagrégants, AINS).

10.12. Médicaments de la maladie de Huntington

Positionnement

- La tétrabénazine a des effets antidopaminergiques. Elle a comme indication dans le RCP le traitement symptomatique de la maladie de Huntington (chorée). Les antipsychotiques peuvent aussi être utilisés dans cette indication lorsque les mouvements choréiques sont très invalidants.[198]
- La tétrabénazine est également utilisée off-label pour traiter les dyskinésies tardives.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des troubles moteurs hyperkinétiques de la chorée de Huntington.

Contre-indications

- Parkinsonisme.
- Dépression, idées suicidaires.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension.
- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, somnolence, confusion, insomnie.
- Anxiété, dépression parfois sévère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif et à l'alcool.
- La tétrabénazine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

- Le riluzole et le tofersen ralentissent la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et prolongent légèrement la survie.[199]
- Le tofersen est limité au sous-groupe de SLA présentant une mutation de la superoxyde dismutase 1 (SOD1).

Contre-indications

- Riluzole: maladie hépatique active ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.

Effets indésirables

- Riluzole: asthénie, céphalées, vertiges, tachycardie, nausées, élévation des transaminases sériques, réactions anaphylactiques et œdème angioneurotique.
- Tofersen:
  - Fréquents: douleurs musculaires et articulaires, fatigue, augmentation des protéines et/ou globules blancs dans le liquide céphalo-rachidien et fièvre.
  - Risque d'effets indésirables graves : myélite, augmentation de la pression intracrânienne, œdème papillaire, radiculite et méningite aseptique.

Interactions

- Le riluzole est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique, ou chez les patients présentant une élévation des transaminases.

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Traitement de fond
  - Traitement de 1ère ligne:
    - interférons β-1a et β-1b (*voir 12.3.2.3.2.*)
    - acétate de glatiramère (*voir 12.3.2.4.5.*)
    - tériflunomide (*voir 12.3.2.4.8.*)
    - fumarate de diméthyle et fumarate de tégomil (*voir 12.3.2.4.4.*)
    - ozanimod et ponésimod (*voir 12.3.2.4.7.*).
  - Traitement de 2ème ligne:
    - fingolimod et siponimod (*voir 12.3.2.4.7.*)
    - natalizumab (*voir 12.3.2.4.6.*)
    - alemtuzumab (*voir 12.3.2.4.1.*)
    - cladribine (*voir 12.3.2.4.3.*)
    - ocrélizumab, ofatumumab et ublituximab (*voir 12.3.2.4.2.*)
    - mitoxantrone (*voir 13.1.3.1.*).
- Prise en charge des spasmes musculaires
  - baclofène (*voir 10.8.*)
  - cannabis (*voir 10.8.*)
  - fampridine (*voir 10.8.*)
  - tizanidine (*voir 10.8.*)
  - toxine botulique (*voir 10.8.*).

Positionnement

- La sclérose en plaques (SEP) se présente sous de nombreuses formes variant en fonction de l'évolution clinique. On distingue essentiellement trois formes.
  - Forme récurrente-rémittente, caractérisée par une alternance entre poussées et rémissions (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS*).
  - Forme primaire progressive (*Primary-Progressive Multiple Sclerosis – PPMS*).
  - Forme secondairement progressive (*Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS*).
- Le traitement de la SEP repose sur le traitement des exacerbations, un traitement de fond (prévention des exacerbations) et le traitement des symptômes chroniques.[159]
- Traitement des exacerbations
  - Le traitement consiste généralement en l'administration intraveineuse d'un corticostéroïde (p.ex. méthylprednisolone). Parfois, des corticostéroïdes par voie orale sont utilisés.[159]
- Prévention des exacerbations
  - Le traitement est personnalisé en fonction de certains paramètres individuels (comorbidités, désir de grossesse,...) ou de paramètres propres à la maladie (facteurs pronostiques,...), en fonction la voie d'administration et en fonction des effets secondaires que le patient est prêt à accepter.
  - Les médicaments utilisés dans la SEP agissent sur le système immunitaire et réduisent la fréquence des exacerbations et les nouvelles lésions vues à l'imagerie. Ils pourraient avoir un effet bénéfique sur la progression de la maladie et sont considérés comme des médicaments modificateurs de la maladie (*disease-modifying drugs*).[200] Les médicaments disponibles ont principalement été étudiés dans la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques. En l'absence d'études comparatives entre les différents traitements, il est souvent difficile de les positionner les uns par rapport aux autres. Il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement; la liste ci-dessous vise à donner un aperçu global, sans prétendre être exhaustive.
    - Les interférons β, le glatiramère, le tériflunomide, le fumarate de diméthyle et le fumarate de tégomil et certains modulateurs des récepteurs à la S1P (fingolimod, ozanimod et ponésimod)

sont considérés comme des traitements de première intention dans la SEP.[159] Leurs effets à long terme ne sont pas suffisamment connus. La balance bénéfice/risque du tériflunomide est défavorable vu ses effets indésirables graves, parfois mortels, et son efficacité clinique incertaine.[201] Selon le RCP, les modulateurs des récepteurs à la S1P ne peuvent être utilisés que chez les patients atteints de RRMS avec une maladie active.
    - Les traitements suivants sont des traitements de deuxième intention dans la RRMS: le natalizumab [*voir Folia de janvier 2014*], l'alemtuzumab [*voir Folia de février 2015*], la cladribine [*voir Folia de décembre 2018* et *Folia d'août 2024*], la mitoxantrone et les anticorps monoclonaux anti-CD20 suivants: ocrélizumab [*voir Folia d'avril 2018*], ofatumumab [*voir Folia d'octobre 2021*] et ublituximab [*voir Folia de mars 2025*].[200] Le risque d'effets indésirables graves est souvent plus grand qu'avec les agents de première ligne.[200]
  - Le traitement de la SEP primaire progressive: l'ocrélizumab a cette indication dans le RCP [*voir Folia d'avril 2018*]. Son instauration précoce a montré un bénéfice, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer son bénéfice au long terme.[200]
  - Le traitement de la SEP secondairement progressive: certains interférons β et le siponimod ont cette indication dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du siponimod n'est pas clair [*voir Folia de décembre 2021*].
  - La possibilité d'un arrêt de traitement chez certains patient stables fait l'objet d'études.[202 203]
- Prise en charge des symptômes chroniques
  - Fatigue: l'amantadine (n'est plus disponible en Belgique) et certains psychostimulants (entre autres modafinil, *voir 10.4.*) sont utilisés, mais leur efficacité est mise en doute.[159]
  - Spasticité: le cannabis réduirait la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques selon certaines études [*voir Folia de décembre 2019*]. Pour les autres médicaments utilisés pour la spasticité, *voir 10.8.*.
  - Tremblements et ataxie: les β-bloquants, certains antiépileptiques (p.ex. la primidone; *voir 10.7.*) ou le clonazépam (*voir 10.1.*) peuvent être utiles dans certains cas mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.[159]
  - Douleur: elle est souvent d'origine neuropathique (*voir 8.1. et Fiche de Transparence "Douleurs neuropathiques"*). L'efficacité des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [*voir Folia de décembre 2019*]. La balance bénéfice risque des dérivés du cannabis n'est pas claire (*voir 8.1.*).
  - Névralgie du trijumeau dans le cadre de la SEP: la carbamazépine et l'oxcarbazépine ont un rapport bénéfices/risques favorable. En cas d'efficacité insuffisante, un autre antiépileptique ou d'autres approches plus invasives peuvent être utilisées.[204 205]
  - L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques, des injections de toxine botulique, ou, dans une moindre mesure le β_3-mimétique mirabégron, peuvent avoir une place (*voir 7.1.1.*).[159 206 207]

Liste des références

1. **Worel**, *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*, 2018, https://ebpnet.be/fr/ebsources/250?searchTerm=BENZO
2. **De Crescenzo Franco ; D'Alò Gian Loreto ; Ostinelli Edoardo G. ; Ciabattini Marco ; Di Franco Valeria ; Watanabe Norio ; Kurtulmus Ayse ; Tomlinson Anneka ; Mitrova Zuzana ; Foti Francesca ; Del Giovane Cinzia ; Quested Digby J. ; Cowen Phil J. ; Barbui Corrado ; Amato Laura ; Efthimiou Orestis ; Cipriani Andrea**, *Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)00878-9.pdf
3. **Worel**, *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*,

https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"C948EE83-6347-471C-8F4A-A97500D96B44"%7D (consulté le 2018-10-10)
4. **BMJ Best Practice**, *Insomnia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/227/emergingtxs (consulté le 2024-02-06)
5. **BMJ Best Practice**, *Generalised anxiety disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (consulté le 2024-02-05)
6. **DeMartini Jeremy ; Patel Gayatri ; Fancher Tonya L.**, *Generalized Anxiety Disorder*, Annals of Internal Medicine, 2019, https://doi.org/10.7326/AITC201904020|https://watermark.silverchair.com/aitc201904020.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAe0wggHpBgkqhkiG9w0BBwaggggHaMIIB1gIBADCCAc8GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNVhDrWmgAaWNlpQ6AgEQgIIBoAOhjjvERwFr6hfdOwWBzOGH4w2Bw9gVDlAPYCesTexTmCyZs0j7pYJ8a4cj18apipgFJNfveSJpPmntJX8EctI3U4Q9FVmNOEMPmghFCp--2lUkHKq06f2_6nVCcQ4BnIxnrtZ2hFwOCkDDvzguu5pHm-2L0hccrdWpjfMnsb7OYhTWW0pqurBPUjmlzpea-A-P4A9zOaT_52lm0be8n_TIWcRL8R8cl5eCH_UahJmeWeRgd_iQxDvxUTiHnOg4TgP9NwNEuabRkLw9ID1W79ebfjHm_BBl4IUBH8IC2BdQrPgZKC7xsXym_6nNAkK-MkUl1uyy9a-4d6jfGzLH8he7mk3aLvYcVZhpRvAvLk8uuLE7dsQy3a6nt7KaD42VNGD46xl95J1gVvBaxkqbAeJkFA4WNc1hkJGAYCmZjBFvsiQBYD8osheEIfLGmzRnB1SXf0i672DKtGeY036A30mnGLaZcgSHseJPq9KirHJs5D8d6rvcAg7dll-NEgkwBghO6tJWOaKgSk3EyKU-z3QdW_cEDXqOF6UUnk3uCweq
7. **BMJ Best Practice**, *Panic Disorder>Management (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1120/management-approach
8. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (consulté le 2024-12-01)
9. **Batelaan N. ; De Boer A.A. ; Duker M. ; Et al.**, *NHG-Standaard Angst (M62)*, NHG, 2025
10. **Guaiana G. ; Barbui C. ; Cipriani A.**, *Hydroxyzine for generalised anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154375
11. **Dynamed**, *Generalized Anxiety Disorder>Management>Consultation and referral*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER_OIL (consulté le 2024-02-05)
12. **Miyasaka L. S. ; Atallah A. N. ; Soares B. G.**, *Passiflora for anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253512
13. **Brunton L. L. ; Hilal-Dandan R. ; Knollmann B. C.**, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e.*, 2017
14. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
15. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (consulté le 2024-02-22)
16. **Worel**, *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1319?searchTerm=convulsies (consulté le 2020-10-13)
17. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-06-04)
18. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2025-10-23)
19. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
20. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati (consulté le 2020-07-02)
21. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2024-02-05)
22. **Worel**, *Agitation chez l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1321?searchTerm=AGITATIE (consulté le 2024-02-05)

23. **Ogawa Y. ; Takeshima N. ; Hayasaka Y. ; Tajika A. ; Watanabe N. ; Streiner D. ; Furukawa T. A.**, *Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158298
24. **Domus Medica**, *La dépression chez l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1219 (consulté le 2017-02-25)
25. **Anonymous**, *Melatonin for jet lag*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2020, https://dtb.bmj.com/content/dtb/58/2/21.full.pdf
26. **BMJ Best Practice**, *Jet lag and sleep phase disorders>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1017/management-approach (consulté le 2024-02-05)
27. **Stolk LML**, *Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen*, Geneesmiddelenbulletin, 2020
28. **Liira J. ; Verbeek J. H. ; Costa G. ; Driscoll T. R. ; Sallinen M. ; Isotalo L. K. ; Ruotsalainen J. H.**, *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113164
29. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice Schizophrenia>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/management-recommendations
30. **Zorginstituut Nederland**, *Farmacotherapeutisch Kompas*, https://farmacotherapeutischkompas.nl
31. **Burry L. ; Mehta S. ; Perreault M. M. ; Luxenberg J. S. ; Siddiqi N. ; Hutton B. ; Fergusson D. A. ; Bell C. ; Rose L.**, *Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920656
32. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Complications (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications
33. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Psychosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT_OF_PSYCHOSIS (consulté le 2024-02-06)
34. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>General Management Strategies>Pharmacologic Management>Antipsychotic Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_IHG_NDW_DRB (consulté le 2024-02-06)
35. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (consulté le 2024-02-22)
36. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach (consulté le 2024-02-06)
37. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
38. **Davies P. ; Ijaz S. ; Williams C. J. ; Kessler D. ; Lewis G. ; Wiles N.**, *Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD010557.pub2
39. **Sharp Carla**, *Personality Disorders*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2120164|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2120164?articleTools=true
40. **Campforts Bea ; Drukker Marjan ; Crins Joost ; van Amelsvoort Therese ; Bak Maarten**, *Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis.*, BJPsych Open, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651070
41. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_Q2C_VDG_MRB (consulté le 2024-02-06)
42. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-12)
43. **Watt J. A. ; Goodarzi Z. ; Veroniki A. A. ; Nincic V. ; Khan P. A. ; Ghassemi M. ; Thompson Y. ; Tricco A. C. ; Straus S. E.**, *Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Ann Intern Med, 2019,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610547|https://watermark.silverchair.com/aime201911050-m190993.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAgowggIGBgkqhkiG9w0BBwaggggH3MIIB8wIBADCCAewGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNNCkGflKKAVIEAf1AgEQgIIBvbabHn06SXIS6b_19uVsV8uPswAFNV-KUN-P2iyFNPb2EJCA-hBrxzd6f4_J-Mo9dtKyrEgQIQofhAqNTcMaO9Ic_5zoe6Fx4BBHOg7M2RH3YIdjfBBoEMQppKBIUCtH4uSuT5RRGhI7bmnIKDFi8mLAXmUkX59gqnup2zTvGFUpl2vCqeyIXMdsXbv-19GFtvwTekPT6icF0eHK9HV5c-r8iCXYd60wOxcaeQy1IhwPJo-02vlQ5BH4j4IH_S55jJKWwYQJ4iDkSO_sY8V-v1lObitmDH2Ts3MbKXxg-reqmvcbzVGdZJMV8W3WbXtwaoiw4rHwdOmVf_XN9PoY2CIWte0zjLqd1_0IgVPFU1HMfPlFpMjCv1vNXtkv6vdyAOU1rOvZdQq_fvH4kE9JUnmejw37MB69Aw-Ne3-PJnzn-TP6M5ZVzsCZ5HezC2xkFKsAy3k9mwUXpQsjjQFufQb41n808xETLHLN_NUGxVN_yYIAJo3jjskEzlVCkTnnGz2Sgmh1zfpliWmE9wKTaGAiPnIb0NXn6S48IvcFQmGXK2DZxWJaiXOwwl45DvwV-AD-IAzwfnFUoDXX4Xs

44. **Watt Jennifer A ; Thompson Wade ; Marple Roger ; Brown Deborah ; Liu Barbara**, *Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-069187.full.pdf
45. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_P2W_3FG_MRB (consulté le 2024-02-06)
46. **Van Leeuwen E. ; Petrovic M. ; van Driel M. L. ; De Sutter A. I. ; Vander Stichele R. ; Declercq T. ; Christiaens T.**, *Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605970
47. **Damen - Van Beek Z.**, *NHG-Standaard "Delier"*, Geneesmiddelenbulletin, 2014
48. **Seppala Lotta J ; Wermelink Anne M A T ; de Vries Max ; Ploegmakers Kimberley J ; van de Glind Esther M M ; Daams Joost G ; van der Velde Nathalie**, *Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics.*, J Am Med Dir Assoc, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402652
49. **Kishimoto Taishiro ; Hagi Katsuhiko ; Kurokawa Shunya ; Kane John M ; Correll Christoph U**, *Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.*, Psychol Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510505
50. **Wang Jijun ; Sampson Stephanie**, *Sulpiride versus placebo for schizophrenia.*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184
51. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
52. **Amato Laura ; Minozzi Silvia ; Davoli Marina**, *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome.*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378
53. **Mestre Tiago ; Ferreira Joaquim ; Coelho Miguel M ; Rosa Mário ; Sampaio Cristina**, *Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease.*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393
54. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach (consulté le 2024-02-06)
55. **Declercq T ; Callens J. ; Cloetens H.**, *La dépression chez l'adulte*, Recommandation de Bonne Pratique - SSMG, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1209
56. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs (consulté le 2024-02-08)
57. **BMJ Best Practice**, *Depression in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/785/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
58. **De Coninck L. ; De Vliegher K. ; D'hanis G.**, *Guide de pratique clinique pluridisciplinaire relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches*, 2017

59. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Depression*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC_CONDITIONS_ASSOCIATED_WITH_PARKINSON_DISEASE (consulté le 2024-02-08)
60. **Katzman Martin A ; Bleau Pierre ; Blier Pierre ; Chokka Pratap ; Kjernisted Kevin ; Van Ameringen Michael ; Antony Martin M ; Bouchard Stéphane ; Brunet Alain ; Flament Martine ; Grigoriadis Sophie ; Mendlowitz Sandra ; O'Connor Kieron ; Rabheru Kiran ; Richter Peggy M A ; Robichaud Melisa ; Walker John R**, *Obsessive compulsive disorder>management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/362/management-approach (consulté le 2025-06-26)
61. **Szuhany Kristin L. ; Simon Naomi M.**, *Anxiety Disorders: A Review*, JAMA, 2022, https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama_szuhany_2022_rv_220019_1671488975.84463.pdf
62. **Chawla Natasha ; Anothaisintawee Thunyarat ; Charoenrungrueangchai Kridsada ; Thaipisuttikul Papan ; McKay Gareth J ; Attia John ; Thakkinstian Ammarin**, *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-066084.full.pdf
63. **Guaiana G. ; Meader N. ; Barbui C. ; Davies S. J. C. ; Furukawa T. A. ; Imai H. ; Dias S. ; Caldwell D. M. ; Koesters M. ; Tajika A. ; et al.**, *Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012729.pub3
64. **Kopcalic K. ; Arcaro J. ; Pinto A. ; Ali S. ; Barbui C. ; Curatoli C. ; Martin J. ; Guaiana G.**, *Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012942.pub2
65. **Williams T. ; Phillips N. J. ; Stein D. J. ; Ipser J. C.**, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD002795.pub3
66. **Bacaltchuk Josué ; Hay Phillipa PJ**, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*, 2003
67. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829028
68. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767
69. **Damen Z. ; De Vries L. ; Schep-Akkerman A. E. ; Van der Weele G. M.**, *Bedplassen (M59)*, NHG, 2023
70. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, 2018, https://ebpnet.be/nl/ebsources/250?searchTerm=BENZO
71. **Stoffers-Winterling J. M. ; Storebø O. J. ; Pereira Ribeiro J. ; Kongerslev M. T. ; Völlm B. A. ; Mattivi J. T. ; Faltinsen E. ; Todorovac A. ; Jørgensen M. S. ; Callesen H. E. ; et al.**, *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012956.pub2
72. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Personality disorders>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/489/management-approach
73. **BMJ Best Practice**, *Premenstrual syndrome and dysphoric disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/419/management-approach (consulté le 2024-02-08)
74. **Dynamed**, *Premenstrual Syndrome>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premenstrual-syndrome#MEDICATIONS (consulté le 2024-02-08)
75. **Sobieraj D. M. ; Martinez B. K. ; Hernandez A. V. ; Coleman C. I. ; Ross J. S. ; Berg K. M. ; Steffens D. C. ; Baker W. L.**, *Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults*, J Am Geriatr Soc, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140587|https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.15966
76. **Ostuzzi Giovanni ; Gastaldon Chiara ; Tettamanti Mauro ; Cartabia Massimo ; Monti Igor ; Aguglia Andrea ; Aguglia Eugenio ; Bartoli Francesco ; Callegari Camilla ; Canozzi Andrea ; Carbone Elvira Anna ; Carrà**

Giuseppe ; Caruso Rosangela ; Cavallotti Simone ; Chiappini Stefania ; Colasante Fabrizio ; Compri Beatrice ; D'Agostino Armando ; De Fazio Pasquale ; de Filippis Renato ; Gari Matteo ; Ielmini Marta ; Ingrosso Gianmarco ; Mammarella Silvia ; Martinotti Giovanni ; Rodolico Alessandro ; Roncone Rita ; Sterzi Enrico ; Tarsitani Lorenzo ; Tiberto Elisa ; Todini Liliana ; Amaddeo Francesco ; D'Avanzo Barbara ; Barbato Angelo ; Barbui Corrado, *Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial.*, EClinicalMedicine, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38384338

77. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011612.pub3
78. **Rédaction Prescrire**, *Eskétamine (Spravato°) et dépression avec risque suicidaire élevé*, La Revue Prescrire, 2022
79. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893
80. **Zaki Naim ; Chen Li Nancy ; Lane Rosanne ; Doherty Teodora ; Drevets Wayne C ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Wilkinson Samuel T ; Young Allan H ; Lacerda Acioly L T ; Paik Jong-Woo ; Popova Vanina ; Fu Dong-Jing**, *Safety and Efficacy with Esketamine in Treatment-Resistant Depression: Long-Term Extension Study.*, Int J Neuropsychopharmacol, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40319349
81. **Wajs Ewa ; Aluisio Leah ; Holder Richard ; Daly Ella J ; Lane Rosanne ; Lim Pilar ; George Joyce E ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Young Allan H ; Kasper Siegfried ; Sulaiman Ahmad Hatim ; Li Cheng-Ta ; Paik Jong-Woo ; Manji Husseini ; Hough David ; Grunfeld Jennifer ; Jeon Hong Jin ; Wilkinson Samuel T ; Drevets Wayne C ; Singh Jaskaran B**, *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2).*, J Clin Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316080
82. **Reif A. ; Bitter I. ; Buyze J. ; Cebulla K. ; Frey R. ; Fu D. J. ; Ito T. ; Kambarov Y. ; Llorca P. M. ; Oliveira-Maia A. J. ; Messer T. ; Mulhern-Haughey S. ; Rive B. ; von Holt C. ; Young A. H. ; Godinov Y. ; Escape-Trd Investigators**, *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792613
83. **McShane R.**, *Loosening the Shackles of Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792619
84. **Cui Yong-Hua ; Zheng Yi**, *A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.*, Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468236
85. **Ng Qin Xiang ; Venkatanarayanan Nandini ; Ho Collin Yih Xian**, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis.*, J Affect Disord, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110
86. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/488/management-approach (consulté le 2024-02-08)
87. **Carvalho Andre F. ; Firth Joseph ; Vieta Eduard**, *Bipolar Disorder*, N Engl J Med, 2020, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1906193?articleTools=true
88. **Knipe Duleeka ; Padmanathan Prianka ; Newton-Howes Giles ; Chan Lai Fong ; Kapur Nav**, *Suicide and self-harm*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00173-8|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622001738?via%3Dihub
89. **Bauer M. S.**, *Bipolar Disorder*, Ann Intern Med, 2022, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202207190 %X Bipolar disorder (BD) affects

approximately 2% of U.S. adults and is the most costly mental health condition for commercial insurers nationwide. Rates of BD are elevated among persons with depression, anxiety disorders, and substance use disorders—conditions frequently seen by primary care clinicians. In addition, antidepressants can precipitate manic or hypomanic symptoms or rapid cycling in persons with undiagnosed BD. Thus, screening in these high-risk groups is indicated. Effective treatments exist, and many can be safely and effectively administered by primary care clinicians.

90. **Danckaerts M. ; Van Liefferinge D. ; Raymond L. ; et al.**, *Trajet de soins TDA/H*, TRAJET DE SOINS TDA/H, 2020, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1272
91. **Boesen Kim ; Saiz Luis Carlos ; Erviti Juan ; Storebø Ole Jakob ; Gluud Christian ; Gøtzsche Peter C ; Jørgensen Karsten Juhl**, *The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder*, Evidence Based Medicine, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf
92. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-08)
93. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Attention deficit hyperactivity disorder in children>Evidence*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/814/evidence
94. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (consulté le 2024-02-08)
95. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach (consulté le 2024-02-08)
96. **BMJ Best Practice**, *Narcolepsy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/428/management-approach (consulté le 2024-02-08)
97. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096 (consulté le 2024-02-13)
98. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-13)
99. **NHG**, *NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/problematisch-alcoholgebruik (consulté le 2025-07-16)
100. **Dynamed**, *Alcohol Withdrawal Syndrome>Management>Medications>Antiseizure medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-withdrawal-syndrome#ANTICONVULSANTS (consulté le 2025-07-16)
101. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#GUID-B5766A8D-E14F-4EA5-97AA-88714C8C5560 (consulté le 2024-02-13)
102. **McPheeters Melissa ; O'Connor Elizabeth A. ; Riley Sean ; Kennedy Sara M. ; Voisin Christiane ; Kuznacic Kaitlin ; Coffey Cory P. ; Edlund Mark D. ; Bobashev Georgiy ; Jonas Daniel E.**, *Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761|https://watermark.silverchair.com/jama_mcpheeters_2023_oi_230114_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggNUBgkqhkiG9w0BBwagggNFMIIDQQIBADCCAzoGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2HfFf8YClAgEQgIIDC2KYdf6kfJKyBChyT-Z6RfVuGpuW0elAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd_oMt-VPBqBZ4tlGI-GZFjxUMQmmnjznqNJvXzN5r2GcJ4GRr_O2CJ_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNl2is6h2yglLssxPxr41U3zTAwtQy2wTA0M50_1eIttwZoU0M2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJSd0SEB68wUQJ_jUWDuCxU_pG6IpkKdCHiSNeQa4F695MKqCoha-n_WN87RI6ZXshMOBM3PQ4nIhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN_aWGojIw_55nyccDO5OvDKJkxNW1fJ3_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HAIq045OPsm-9t155tpdJo_pWrAYPd7EOc18w2YZajDbWM1Ol5d1T1oWQ5cMfGZL_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2d

abaeiEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1l56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SAcP0d1RYJx-hd99WTfW6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSlYFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjbHkpnD3qKx7aC-kgLHrM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVriaIGl8hpZ66_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWi-olMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMlKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukF0Y2CMz9

103. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Acamprosate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#ACAMPROSATE (consulté le 2024-02-13)
104. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/management-approach (consulté le 2024-02-20)
105. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications, Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Opioid Antagonists> Nalmefene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#NALME (consulté le 2025-06-17)
106. **Rédaction Prescrire**, *Alcoolodépendance : sevrage et maintien de l'abstinence*, La Revue Prescrire, 2023
107. **Van den Bruel A. ; Cleemput I. ; Van Linden A. ; Schoefs D. ; Ramaekers D. ; Bonneux L.**, *Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique.*, Health Technology Assessment (HTA) Brussel: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), 2004, https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/efficacite-et-rentabilite-des-therapies-de-sevrage-tabagique
108. **error : authors is missing**, *Smoking cessation>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach (consulté le 2026-06-02)
109. **Van Cauwenbergh S.**, *Arrêter de fumer*, WOREL, 2026
110. **Lindson N. ; Klemperer E. ; Hong B. ; Ordóñez-Mena J. M. ; Aveyard P.**, *Smoking reduction interventions for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013183.pub2
111. **Theodoulou A. ; Chepkin S. C. ; Ye W. ; Fanshawe T. R. ; Bullen C. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Hajizadeh A. ; Lindson N.**, *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013308.pub2
112. **Hajizadeh A. ; Howes S. ; Theodoulou A. ; Klemperer E. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Lindson N.**, *Antidepressants for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000031.pub6
113. **error : authors is missing**, *Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence (update). Evidence review Q for cytisinicline for smoking cessation.*, NICE, 2025
114. **Livingstone-Banks J. ; Fanshawe T. R. ; Thomas K. H. ; Theodoulou A. ; Hajizadeh A. ; Hartman L. ; Lindson N.**, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD006103.pub8
115. **Van Cauwenbergh S. ; Excelmans E ; Cooreman J ; Goossens M**, *Stoppen met roken*, WOREL, 2026
116. **Lindson Nicola ; Butler Ailsa R ; McRobbie Hayden ; Bullen Chris ; Hajek Peter ; Wu Angela Difeng ; Begh Rachna ; Theodoulou Annika ; Notley Caitlin ; Rigotti Nancy A ; Turner Tari ; Livingstone-Banks Jonathan ; Morris Tom ; Hartmann-Boyce Jamie**, *Electronic cigarettes for smoking cessation.*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39878158
117. **Butler A. R. ; Lindson N. ; Livingstone-Banks J. ; Notley C. ; Turner T. ; Rigotti N. A. ; Fanshawe T. R. ; Begh R. ; Wu A. D. ; Brose L. ; et al.**, *Interventions for quitting vaping*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD016058.pub3
118. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach (consulté le 2024-02-20)
119. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention (consulté le 2024-02-20)
120. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-

gb/200/prevention (consulté le 2024-12-20)
121. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-20)
122. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's Disease>Diagnosis>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/diagnosis-approach (consulté le 2025-07-04)
123. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach (consulté le 2024-02-22)
124. **Bouma M. ; Bouthoorn S. H. ; Verburg-Oorthuizen A. F. E.**, *NHG-Standaard Ziekte van Parkinson (M98)*, NHG, 2024
125. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
126. **Sako Wataru ; Kogo Yuki ; Koebis Michinori ; Kita Yoshiaki ; Yamakage Hajime ; Ishida Takayuki ; Hattori Nobutaka**, *Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis.*, NPJ Parkinsons Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37853009
127. **The Medical Letter**, *Inhaled Levodopa (Inbrija) for Parkinson's Disease*, 2019
128. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Amantadine*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amantadine (consulté le 2024-12-20)
129. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-02-22)
130. **NICE**, *Parkinson's disease in adults*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (consulté le 2017-01-01)
131. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Bradykinesia, Rigidity, Postural Instability>Dopamine Agonists>Bromocriptine (Parlodel)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#BROMOCRIPTINE (consulté le 2024-02-22)
132. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach (consulté le 2024-02-22)
133. **Biram R.**, *Dopamineagonisten en gabapentinoiden bij het restlesslegssyndroom*, Ge-Bu, 2024
134. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#GUID-23DF2968-E4FB-4E87-AFA2-140CAC157BA9 (consulté le 2024-02-22)
135. **Dynamed**, *Entacapone>Medication Safety>Adverse Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/entacapone#GUID-ABA9823D-8B7D-47A5-8D06-68BD4B83D982 (consulté le 2024-02-22)
136. **Holsappel I.G.A. ; harkes-Idzinga S. F.**, *Safinamide; add-on behandeling bij de ziekte van parkinson*, Pharma Selecta, 2015, https://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2015hfd/757-nr-14-safinamide-add-on-behandeling-bij-de-ziekte-van-parkinson
137. **Asadi-Pooya Ali A. ; Brigo Francesco ; Lattanzi Simona ; Blumcke Ingmar**, *Adult epilepsy*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01048-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623010486?via%3Dihub
138. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (consulté le 2024-02-22)
139. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
140. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/monitoring (consulté le 2024-02-22)
141. **Piccenna Loretta ; O'Dwyer Rebecca ; Leppik Ilo ; Beghi Ettore ; Giussani Giorgia ; Costa Cinzia ; DiFrancesco Jacopo C ; Dhakar Monica B ; Akamatsu Naoki ; Cretin Benjamin ; Krämer Günter ; Faught Edward ; Kwan Patrick**, *Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36266921
142. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-

gb/788/management-approach (consulté le 2024-03-01)
143. **Szaflarski Jerzy P ; Devinsky Orrin ; Lopez Merrick ; Park Yong D ; Zentil Pilar Pichon ; Patel Anup D ; Thiele Elizabeth A ; Wechsler Robert T ; Checketts Daniel ; Sahebkar Farhad**, *Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36537757
144. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, JAMA Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981
145. **Hope O. A. ; Harris K. M.**, *Management of epilepsy during pregnancy and lactation*, BMJ, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37684052|https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf
146. **BMJ Best Practice**, *Status epilepticus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000127/management-recommendations (consulté le 2025-07-24)
147. **Australian Prescriber**, *Brivaracetam.*, Aust Prescr, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798518
148. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
149. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach (consulté le 2024-02-22)
150. **Dynamed**, *Childhood Absence Epilepsy>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/childhood-absence-epilepsy#GUID-A9369043-E5AA-477F-B005-FC4F47D3C3E5 (consulté le 2024-02-22)
151. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
152. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/209/management-approach (consulté le 2024-02-22)
153. **BMJ Best Practice**, *Discogenic low back pain>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/190/management-approach (consulté le 2024-02-22)
154. **BMJ Best Practice**, *Fibromyalgia>Management*, BMJ Best Practice, 2024, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/187/management-approach
155. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach
156. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/management-approach (consulté le 2024-02-22)
157. **BMJ Best Practice**, *Focal Seizures>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/544/management-approach (consulté le 2025-07-24)
158. **BMJ Best Practice**, *Dystonias>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1096/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
159. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
160. **BMJ Bes Practice**, *Ceerbral palsy>Management> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/674/management-approach (consulté le 2025-07-22)
161. **Domus Medica**, *Prise en charge de la migraine*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE (consulté le 2012-05-16)
162. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (consulté le 2024-01-30)
163. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/management-approach (consulté le 2025-07-07)
164. **Lipton Richard B ; Blumenfeld Andrew ; Jensen Christopher M ; Croop Robert ; Thiry Alexandra ; L'Italien Gilbert ; Morris Beth A ; Coric Vladimir ; Goadsby Peter J**, *Efficacy of rimegepant for the acute treatment of*

migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials., Cephalalgia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36739511
165. **NICE**, *Headaches in over 12s: diagnosis and management*, NICE Clinical Guideline, 2025
166. **NICE**, *Atogepant for treating migraine*, NICE Clinical Guideline, 2026
167. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults*, 2026
168. **Richer L. ; Billinghurst L. ; Linsdell M. A. ; Russell K. ; Vandermeer B. ; Crumley E. T. ; Durec T. ; Klassen T. P. ; Hartling L.**, *Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091010
169. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in children*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/678 (consulté le 2024-12-20)
170. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (consulté le 2024-01-26)
171. **Pringsheim T. ; Davenport W. J. ; Dodick D.**, *Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review*, Neurology, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427072|http://www.neurology.org/content/70/17/1555.full.pdf
172. **Tassorelli Cristina ; Diener Hans-Christoph ; Dodick David W ; Silberstein Stephen D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482
173. **Diener Hans-Christoph ; Tassorelli Cristina ; Dodick David W ; Silberstein Stephan D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun ; Houle Timothy T ; Hoek Thomas C van den ; Martinelli Daniele ; Terwindt Gisela M**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936
174. **Jackson J.L. ; Cogbill E. ; Santana-Davila R. ; Eldredge E. ; Collier W. ; et al**, *A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache*, 2015, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130733
175. **Versijpt Jan ; Paemeleire Koen ; Reuter Uwe ; MaassenVanDenBrink Antoinette**, *Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives*, The Lancet, 2025, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00109-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673625001096?via%3Dihub
176. **Drug and therapeutics bulletin**, *Safety update: statins and myasthenia gravis*, Drug Ther Bull, 2024, https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/62/1/4
177. **Sheikh Shuja ; Alvi Usman ; Soliven Betty ; Rezania Kourosh**, *Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update.*, J Clin Med, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33917535
178. **BMJ Best Practice**, *Myasthenia gravis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/238/management-approach (consulté le 2025-07-22)
179. **Hulstaert F. ; Thiry N. ; Eyssens M. ; Vrijens F.**, *Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. KCE reports 111B*, KCE Report, 2009
180. **NICE**, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*, NICE Technology appraisal guidance, 2018
181. **Fink H. A. ; Jutkowitz E. ; McCarten J. ; et al.**, *Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review*, Annals of Internal Medicine, 2018, http://dx.doi.org/10.7326/M17-1529|http://annals.org/data/journals/aim/936660/aime201801020-m171529.pdf
182. **Dynamed**, *Alzheimer Dementia>Management>Medication Management of Alzheimer Dementia>Cholinesterase (AChE) Inhibitors>Drug Class Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alzheimer-dementia#EFFICACY (consulté le 2024-02-12)
183. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (consulté le 2024-02-12)

184. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Dementia with Lewy Bodies>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/320
185. **BMJ Best Practice**, *Vascular dementia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/319/management-approach (consulté le 2024-02-12)
186. **McShane R. ; Westby M. J. ; Roberts E. ; Minakaran N. ; Schneider L. ; Farrimond L. E. ; Maayan N. ; Ware J. ; Debarros J.**, *Memantine for dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742
187. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach (consulté le 2024-02-12)
188. **Burckhardt M. ; Herke M. ; Wustmann T. ; Watzke S. ; Langer G. ; Fink A.**, *Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063583
189. **Aisen P. S. ; Schneider L. S. ; Sano M. ; Diaz-Arrastia R. ; van Dyck C. H. ; Weiner M. F. ; Bottiglieri T. ; Jin S. ; Stokes K. T. ; Thomas R. G. ; Thal L. J. ; Alzheimer Disease Cooperative Study**, *High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial*, JAMA, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854539|http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100_1774_1783.pdf
190. **Farina N. ; Llewellyn D. ; Isaac M. G. ; Tabet N.**, *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128435
191. **Malouf R. ; Grimley Evans J.**, *Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, Cochrane Database Syst Rev, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843658
192. **Flicker L. ; Grimley Evans G.**, *Piracetam for dementia or cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405971
193. **Birks J. ; Flicker L.**, *Selegiline for Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2003, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535396
194. **Lopez-Arrieta J. M. ; Birks J.**, *Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137606
195. **Hogervorst E. ; Yaffe K. ; Richards M. ; Huppert F. A.**, *Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160224
196. **Jaturapatporn D. ; Isaac M. G. ; McCleery J. ; Tabet N.**, *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336816
197. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278
198. **BMJ Best Practice**, *Huntington's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/513/management-approach (consulté le 2024-02-26)
199. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis*, BMJ Best Pratice
200. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach (consulté le 2024-02-26)
201. **Rédaction Prescire**, *Pour mieux soigner des médicaments à écarter : bilan 2024*, La Revue Prescrire, 2023
202. **Corboy John R ; Fox Robert J ; Kister Ilya ; Cutter Gary R ; Morgan Charity J ; Seale Rebecca ; Engebretson Eric ; Gustafson Tarah ; Miller Aaron E**, *Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.*, Lancet Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37353277|https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00154-0/abstract
203. **Naismith R. T.**, *Multiple Sclerosis Treatment Discontinuation from High-Efficacy Therapy*, NEJM J Watch, 2024
204. **Di Stefano Giulia ; Maarbjerg Stine ; Truini Andrea**, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis:*

from the clinical picture to the treatment options., J Headache Pain, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782116
205. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*, BMJ Best Practice
206. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
207. **La revue Préscrire**, *Mirabégron : confusions mentales*, La Revue Préscrire, 2019

11. Infections

11.1. Antibactériens
11.2. Antimycosiques
11.3. Antiparasitaires
11.4. Antiviraux

Ce chapitre concerne les médicaments utilisés dans les infections. Dans les rubriques “Positionnement” sous le titre “Indications principales en pratique ambulatoire”, nous renvoyons, lorsque cela est pertinent, au “Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire” (édition 2026), publié par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC). Le guide de la BAPCOC pour la pratique ambulatoire est intégralement disponible dans le Répertoire en ligne, dans le chapitre *11.5.*, ainsi qu’en format PDF: cliquez *ici*.
Les directives de la BAPCOC pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier sont disponibles sur *http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-de-traitements-anti-infectieux-en-milieu-hospitalier-2017-integral*.
Le *Tableau 11a. dans 11.1.* reprend les principaux micro-organismes pathogènes.

11.1. Antibactériens

Mécanisme d’action

- Les antibiotiques bloquent des processus métaboliques vitaux spécifiques des bactéries sensibles de sorte que leur développement est soit inhibé (effet bactériostatique), soit arrêté définitivement (effet bactéricide). La distinction entre l'activité bactériostatique et l'activité bactéricide repose sur des analyses *in vitro* et n'est pas facile à transposer en clinique. L'idée selon laquelle les antibiotiques bactéricides seraient supérieurs aux antibiotiques bactériostatiques dans les infections graves n'est pas étayée par des données cliniques. Même dans les indications classiques d’antibiotique bactéricide (endocardite, méningite, ostéomyélite et septicémie neutropénique), de bons résultats ont été rapportés avec des antibiotiques bactériostatiques.
- Plus important, l'effet antibactérien n'apparaît qu'à partir d’une certaine concentration de l’antibiotique, la concentration minimale inhibitrice (CMI); si la concentration descend en-dessous de la CMI, la croissance bactérienne reprend le plus souvent.
    - Pour la plupart des classes d’antibiotiques (p.ex. pénicillines, céphalosporines), il est admis que la durée pendant laquelle la concentration sérique reste supérieure à la CMI est cruciale pour l’activité. Cette durée dépend de la dose administrée mais surtout de l’intervalle de temps entre deux prises qui dépend de la vitesse à laquelle le médicament est éliminé de l’organisme (mesurée en fonction de la demi-vie). Une bonne répartition des prises est essentielle.
    - Pour d’autres antibiotiques (p.ex. aminoglycosides, quinolones), il importe surtout d’atteindre le pic de concentration étant donné l’existence d’un effet “post-antibiotique” (inhibition temporaire de la croissance microbienne même lorsque les concentrations de l'antibiotique ne sont plus mesurables); pour ces antibiotiques, une administration moins fréquente que celle estimée en fonction de la durée de demi-vie est donc suffisante.

Résistance

- Le problème de la résistance à l’échelle mondiale suscite beaucoup d’attention [*voir Folia d’octobre 2019* et *Folia de novembre 2022*]. L’augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques disponibles est inquiétante. Elle s’explique notamment par l’utilisation inappropriée des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est reconnue par l’OMS comme l'un des cinq problèmes de santé majeurs du XXIe siècle (voir OMS). Pour favoriser l’utilisation rationnelle des antibiotiques, des recommandations sont formulées par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC).
- La concentration minimale inhibitrice (CMI) est toujours une moyenne par rapport à une population de

germes: certaines souches nécessitent une CMI plus élevée, d'autres plus basse. Lorsque les concentrations d'un antibactérien sont inférieures ou à peine supérieures à la CMI du germe, seuls les micro-organismes les plus sensibles sont inhibés tandis que ceux qui sont moins sensibles, c.-à-d. ceux avec une résistance (partielle), continueront à se développer. C'est ainsi qu'un clone plus résistant peut être sélectionné lors d'un traitement antibiotique. Pour éviter cela, il convient d'utiliser une dose d'antibiotique suffisamment élevée à une fréquence d'administration suffisamment élevée. Avec les germes partiellement résistants, une dose d'antibiotique encore plus élevée peut toutefois être encore efficace. Dans les infections respiratoires, il faut par exemple tenir compte de la résistance partielle du pneumocoque et utiliser des doses d'amoxicilline plus élevées que dans l'érythème migrant par exemple.

- Une résistance peut être présente naturellement ("résistance naturelle"), apparaître suite à une mutation spontanée, ou être transmise par échange de matériel génétique entre différentes souches bactériennes ("résistance acquise"). En présence d'une pression de sélection due à l'exposition à des antibiotiques, les germes résistants déjà présents peuvent augmenter rapidement en nombre.

Positionnement

- Les antibiotiques ont une importance cruciale dans les infections bactériennes graves telles que méningites, pneumonies et septicémie.[1 2 3 4 5 6] Dans le cas d'infections auto-limitées des voies respiratoires supérieures, de bactériurie asymptomatique et de la plupart des cas de gastro-entérite aiguë, elles n'apportent généralement aucun bénéfice, ou seulement un bénéfice marginal, chez les personnes immunocompétentes [voir les numéros d'octobre ou de novembre de nos Folia, BAPCOC et *11.5.5.1.*].[7 8 9]
- En revanche, les antibiotiques peuvent entraîner des effets indésirables, le développement d'une résistance et une augmentation du risque de récidives.
- Lors de l'instauration d'un traitement antibactérien en pratique ambulatoire, on ne pourra que rarement s'appuyer sur l'identification du germe causal et sur l'antibiogramme. Le choix empirique du traitement se base dès lors sur les germes les plus susceptibles d'être rencontrés dans cette infection, et s'oriente sur un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible. Même dans les infections nosocomiales, le choix initial de l'antibiotique est également empirique; étant donné le risque accru de germe résistant, ce choix empirique inclut souvent un antibiotique à plus large spectre, en tenant compte des données de résistance locale. Ce traitement est ensuite adapté en fonction de l'identification du micro-organisme responsable et de son antibiogramme; si le germe identifié est encore sensible à un antibiotique à spectre plus étroit, on passera à l'antibiotique à spectre plus étroit.
- Les associations d'antibactériens peuvent être utiles si l'association permet de contrecarrer l'apparition d'une résistance (p.ex. dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis*[10] ou à *Helicobacter pylori* (voir les recommandations de la BAPCOC, *11.5.5.1.*), ou si le risque de ne pas couvrir suffisamment un pathogène éventuel avec une monothérapie empirique est élevé (par ex. en cas d'infections nosocomiales compliquées).
- Un traitement prophylactique par des antibiotiques n'est généralement pas justifié. Les exceptions à cette règle sont:
  - prophylaxie de courte durée lors de certaines interventions chirurgicales [voir les recommandations *de la BAPCOC pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier 2017*];
  - prophylaxie en cas de morsure animale ou humaine, en fonction de la localisation ou en présence de facteurs de risque [*voir 11.5.3.4.*];
  - prophylaxie de l'endocardite bactérienne (*voir Folia de mai 2023*) ou d'infections postopératoires tardives de prothèses chez les patients à risque lors de certaines interventions; concernant l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie dentaire: voir le rapport KCE "Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire" (*KCE Reports R332B, 2020*);
  - prophylaxie en cas de contact avec des patients atteints d'une méningite à méningocoques ou à Haemophilus influenzae. Il est préférable de demander conseil à ce sujet auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: pour la Communauté française, voir *https://www.aviq.be/fr/prevention-maladies/maladies-infectieuses/la-surveillance-des-maladies-*

infectieuses (Wallonie) et *https://www.vivalis.brussels/fr/prevenir-et-agir* (Bruxelles); pour la Communauté flamande, voir *https://www.departementzorg.be/nl/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie*.

- prophylaxie chez certains patients atteints d'immunosuppression sévère (p.ex. après une transplantation d'organe ou chez les patients infectés par le VIH avec un faible taux de lymphocytes CD4).[11]

Posologie

- Le cas échéant, nous indiquons dans ce chapitre les posologies mentionnées dans le guide BAPCOC (pratique ambulatoire) ou dans un autre guide de pratique clinique belge validé.
- Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'il s'agit d'infections causées par des micro-organismes potentiellement moins sensibles ou d'infections au niveau d'organes avec une mauvaise pénétration tissulaire de l'antibiotique (p.ex. la prostate).
- Dans les infections des voies urinaires basses, à l'exception de la prostatite et de l'orchi-épididymite, les médicaments éliminés par voie rénale peuvent être administrés à des doses moins élevées que les doses habituelles en raison de leurs concentrations urinaires élevées.
- Chez les enfants, les doses d'antibiotiques doivent être calculées en fonction du poids corporel. Il n'existe pas de règle générale; lorsqu'une préparation est commercialisée sous une forme destinée à l'usage pédiatrique, la posologie pédiatrique est mentionnée.
- En cas d'insuffisance rénale, les médicaments éliminés par voie rénale doivent être administrés à plus faible dose. Cet ajustement est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite tels que les aminoglycosides [*voir Intro.6.2.*]. Nous indiquons, au niveau des spécialités, si le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale. Pour plus d'explications, *voir Intro.2.4.*, rubrique "Contre-indications".

Tableau 11a. CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX MICRO-ORGANISMES RENCONTRÉS EN PATHOLOGIE HUMAINE

Cocci Gram positif

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis et autres staphylocoques coagulase-négatifs
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes (groupe A, β-hémolytique) et groupes C et G
Streptococcus agalactiae (groupe B, β-hémolytique)
Streptococccus viridans
Streptococcus gallolyticus groupe D
Peptostreptococcus (streptocoque anaérobie)
Streptococcus pneumoniae (pneumocoque)
Enterococcus species

Cocci Gram négatif

Neisseria gonorrhoeae (gonocoque)
Neisseria meningitidis (méningocoque)
Moraxella catarrhalis

Bacilles Gram positif

Aérobies

- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

Anaérobies

- *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium difficile*)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*

Bacilles Gram négatif

Aérobies
- Entérobactéries
  - *Citrobacter species*
  - *Enterobacter cloacae et aerogenes*
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*
  - *Salmonella typhi* et autres *salmonellae*
  - *Serratia species*
  - *Shigella species*
  - *Yersinia enterocolitica*
- Autres bacilles Gram négatif
  - *Acinetobacter species*
  - *Bordetella pertussis*
  - *Brucella*
  - *Calymmatobacterium granulomatis*
  - *Campylobacter species*
  - *Francisella tularensis*
  - *Gardnerella vaginalis*
  - *Haemophilus ducreyi*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Helicobacter pylori*
  - *Legionella pneumophila*
  - *Leptotrichia buccalis*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Vibrio cholerae*

Anaérobies stricts
- *Bacteroides fragilis et non-fragilis*
- *Fusobacterium species*
- *Prevotella species*
- *Porphyromonas species*

Bacilles acido-résistants

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium non-tuberculosis
Mycobacterium leprae

Actinomycètes

Actinomyces israelii
Nocardia species

Chlamydia

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Champignons et levures

Aspergillus species
Blastomyces dermatidis
Candida albicans et *non-albicans*
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
Dermatophytes (*Tinea*)

Histoplasma capsulatum
Mucorales
Sporotrichum

Mycoplasmes

Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Spirochètes

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira
Treponema pallidum

11.1.1. Antibiotiques bêta-lactames

Différentes classes d'antibiotiques appartiennent à ce groupe; elles se caractérisent par la présence d'un cycle β-lactame: les pénicillines (pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases, pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases, aminopénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines, amidinopénicillines), les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.
Le pivmécillinam est discuté en *11.1.7.*.

11.1.1.1. Pénicillines

Positionnement

- Les pénicillines sont les antibiotiques dont le profil est le plus adapté à la plupart des infections, aussi bien en pratique ambulatoire (*11.5.*) qu'en milieu hospitalier.[12]
- **Spectre et résistances**
  - Les pénicillines naturelles (pénicilline G ou benzylpénicilline; pénicilline V ou phénoxyméthylpénicilline) ont un spectre antibactérien étroit; les amino-, carboxy- et acyluréidopénicillines semi-synthétiques ont un spectre plus large, étendu en particulier aux germes Gram négatif. Le pivmécillinam, une amidinopénicilline qui agit uniquement contre les germes Gram négatif, est abordé dans le chapitre des antibactériens urinaires (*voir 11.1.7.4.*).
  - Les pénicillines peuvent être inactivées par des enzymes bactériennes qui ouvrent le cycle β-lactame, également appelées les β-lactamases. Il s'agit entre autres des pénicillinases produites par les staphylocoques, et de différentes sortes de β-lactamases produites par des souches Gram négatif (*H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli* et autres entérobactéries, *Pseudomonas*). La flucloxacilline n'est pas sensible aux pénicillinases produites par les staphylocoques. La témocilline est résistante à la plupart des β-lactamases produites par les germes Gram négatif. Pour certaines pénicillines, l'ajout d'un inhibiteur des β-lactamases permet d'éviter l'inactivation par les β-lactamases, p.ex. de l'acide clavulanique avec l'amoxicilline, ou du tazobactam avec la pipéracilline. On constate toutefois une prévalence accrue de nouvelles β-lactamases qui ne peuvent pas toujours être inactivées par les inhibiteurs des β-lactamases disponibles. Cela pose surtout des problèmes vis-à-vis de germes pathogènes hospitaliers; même en dehors de l'hôpital, la diffusion de ces germes est en augmentation constante.
  - Les souches de Staphylococcus aureus méticillino-résistants (MRSA, syn. staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou SARM) sont résistantes à tous les antibiotiques β-lactames, à l'exception de la ceftaroline. Les souches de MRSA se rencontrent principalement en milieu hospitalier, dans les maisons de repos et de soins, et chez les éleveurs de porcs.
  - La plupart des pneumocoques sont toujours sensibles aux pénicillines, mais vu le pourcentage

important de résistance partielle aux pénicillines, il est nécessaire d'utiliser un dosage élevé afin de garantir des concentrations suffisamment élevées. Dans la pratique ambulatoire, il n'y a que l'amoxicilline à dose élevée qui entre en ligne de compte pour le traitement oral des infections à pneumocoques. La résistance du pneumocoque n'étant pas liée à la production de β-lactamases, l'ajout d'un inhibiteur des β-lactamases (p.ex. l'acide clavulanique) à la pénicilline n'a aucune utilité pour éliminer un pneumocoque résistant partiellement à la pénicilline (*voir 11.5.*).

11.1.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ce groupe comprend la pénicilline G (benzylpénicilline), la pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline, plus commercialisée depuis mai 2019) et la phénéticilline.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.1.*
- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - Ces pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases sont très actives sur la plupart des streptocoques, les bacilles Gram positif, les spirochètes (syphilis) et certaines neisseria. Elles ne sont que peu actives sur les entérocoques et l'*Haemophilus influenzae*, et ne sont pas actives sur la plupart des bacilles Gram négatif.
  - La plupart des souches de staphylocoques (> 90%) sont résistantes par production d'une pénicillinase.
  - La pénicilline V par voie orale (plus disponible) et la phénéticilline ne conviennent pas pour le traitement des infections à pneumocoques en raison d'une trop grande résistance qui empêche d'obtenir les concentrations tissulaires adéquates avec la thérapie orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Mal de gorge aigu lorsqu'un antibiotique est indiqué: la pénicilline V est le premier choix, mais elle n'est pas disponible sur le marché et les modalités pratiques compliquent fortement la préparation magistrale [*voir Folia de juin 2016*]. La phénéticilline utilisée à fortes doses peut remplacer la pénicilline V chez les patients gravement malades. L'amoxicilline, le céfadroxil ou la céfalexine constituent une alternative (*voir 11.1.1.1.1.*, *11.1.1.1.3.* et *11.1.1.2.1.*).
  - Syphilis primaire, secondaire et latente (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel): la benzathine benzylpénicilline par voie intramusculaire est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit

pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
    - Autres réactions allergiques possibles, ne mettant pas la vie en danger: réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
    - La survenue d'éruptions cutanées maculo-papuleuses sous amoxicilline, une réaction non allergique, n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
    - Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
    - Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
    - Aucun signal d'effet indésirable grave chez l'enfant n'a été rapporté. Un faible risque de diarrhée et d'éruption cutanée chez le nourrisson a été signalé.

Patients âgés

- Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la phénéticilline spécifiquement chez la personne âgée.
- Les précautions d'emploi avec ces pénicillines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir la *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes. C'est le cas de l'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, le traitement antimicrobien du mal de gorge aigu est le même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
- En cas d'épidémie à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (SGA) dans une communauté fermée: voir la *rubrique "Positionnement"*.
- Le sigle 80+ à côté de la phénéticilline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et de certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Précautions particulières

- Ces pénicillines nécessitent une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, *voir Intro.6.1.2.*).

11.1.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Ce chapitre concerne la flucloxacilline. Il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - Etant donné la bonne activité de la flucloxacilline vis-à-vis des staphylocoques producteurs de pénicillinases, les infections dues à ces micro-organismes représentent l'indication préférentielle. Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) sont toutefois résistantes à la flucloxacilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
  - Infections de la peau et des tissus mous
    - Impétigo, en cas d'échec du traitement local [*voir aussi Folia de novembre 2018*]. La flucloxacilline constitue alors le premier choix. Une attention particulière doit être portée au choix de l'antibiotique dans l'impétigo si le patient est porteur connu de SARM.
    - Cellulite et érysipèle: un traitement antibiotique systémique est toujours recommandé. Ces infections sont surtout dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases, et à des streptocoques sensibles à la pénicilline. La flucloxacilline est le premier choix.
  - Mastite du postpartum, lorsqu'un traitement antibiotique est recommandé (c.-à-d. si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est infectée, quand les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement et/ou si la culture du lait est positive): la flucloxacilline est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).
- Atteinte hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
  - Autres réactions allergiques possibles, ne mettant pas la vie en danger : réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
  - La survenue d'éruptions cutanées maculo-papuleuses sous amoxicilline, une réaction non allergique, n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
  - Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).
- Hépatite cholestatique.
- Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés (en particulier lors de l'utilisation à fortes doses), pouvant

mettre en jeu le pronostic vital et résister à la supplémentation en potassium.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Flucloxacilline: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Aucun signal d'effet indésirable grave chez l'enfant n'a été rapporté. Un faible risque de diarrhée et d'éruption cutanée chez le nourrisson a été signalé.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la cellulite, de l'érysipèle et de l'impétigo est la même que chez les patients plus jeunes (voir *BAPCOC* et la *rubrique "Positionnement"*). *Voir aussi 15.1.2.* à propos du traitement local dans l'impétigo.
- Le sigle 80+ à côté de la flucloxacilline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K a été décrite avec la flucloxacilline, à doses élevées pendant un usage prolongé. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et de certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- La flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de voriconazole chez 50% des patients.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.
- Un traitement par flucloxacilline de plus de 2 semaines, associé à de fortes doses de paracétamol, expose à un risque d'acidose métabolique [voir aussi *le Lareb*].

Précautions particulières

- La flucloxacilline doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas.
- Afin de réduire le risque de douleur œsophagienne, il est conseillé d'avaler la gélule avec un grand verre d'eau (250 ml) ou de boire un verre d'eau après la prise de la suspension buvable. Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris de la flucloxacilline.

11.1.1.1.3. Amoxicilline

L'amoxicilline est une aminopénicilline. L'association amoxicilline + acide clavulanique (un inhibiteur des β-lactamases) est abordée au point *11.1.1.1.4.*

Positionnement

- L'amoxicilline seule (c'est-à-dire non associée à l'acide clavulanique) reste un bon choix dans plusieurs infections. L'association amoxicilline + acide clavulanique (*voir 11.1.1.1.4.*) a uniquement une valeur

ajoutée en présence d'un risque nettement accru de bactéries productrices de β-lactamases.

- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - L'amoxicilline est surtout active sur les souches non productrices de β-lactamases d'*Haemophilus influenzae*, d'*Helicobacter pylori*, d'*Escherichia coli*, de *Proteus mirabilis*, et sur des souches de salmonella, shigella et listeria.
  - Par rapport à la pénicilline G, l'amoxicilline est plus active sur *Enterococcus faecalis*, mais un peu moins active sur la plupart des micro-organismes Gram positif (p.ex. *Streptococcus pneumoniae*).
  - L'amoxicilline est sensible aux β-lactamases et n'est donc pas active sur les germes producteurs de β-lactamases. Beaucoup d'entérobactéries (parmi lesquelles des souches d'*E. coli* et des souches de salmonella et de shigella), mais aussi de nombreuses souches d'*H. influenzae* et de *M. catarrhalis* et la plupart des staphylocoques produisent des β-lactamases.
  - Lorsque l'amoxicilline est utilisée dans une infection aiguë des voies respiratoires (voir « Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC »), la dose doit être suffisamment élevée: en Belgique, environ 15% (chiffres 2024) des pneumocoques sont partiellement résistants (*voir 11.1. rubrique "Résistance"*); environ 2% sont complètement résistants à l'amoxicilline.
- Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à environ 80%.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
  - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
    - Infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): chez les adultes sans comorbidité et chez les enfants, l'amoxicilline est le premier choix comme traitement empirique, vu sa bonne résorption intestinale et son efficacité contre le pneumocoque, le pathogène respiratoire le plus fréquent et le plus dangereux. La dose doit toutefois être suffisamment élevée (voir "Spectre et résistances").
    - Otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: premier choix lorsqu'un antibiotique est indiqué.
    - Mal de gorge aigu: en deuxième choix, lorsque la phénéticilline n'est pas disponible ou si elle est trop chère pour le patient. La céfalexine et la céfazoline sont des alternatives.
  - Érythème migrant dans la maladie de Lyme: chez les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes ou allaitantes [*voir aussi Folia de mai 2015*].[13]
  - Eradication d'*Helicobacter pylori*: l'amoxicilline fait partie des schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Abcès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise) : l'amoxicilline est le premier choix.[14]
  - Chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse qui doivent subir une intervention dentaire invasive: l'amoxicilline est le premier choix.[14]

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale.
- **Allergie aux pénicillines**

- Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
- L'incidence de l'allergie IgE-médiée aux pénicillines est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
- Autres réactions allergiques possibles, ne mettant pas la vie en danger: réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
- Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).

- Outre les réactions cutanées liées à une allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
- Des cas de cristallurie ont été rapportés (surtout à fortes doses par voie intraveineuse).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données d'utilisation d'amoxicilline pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Aucun signal d'effet indésirable grave chez l'enfant n'a été rapporté. Un faible risque de diarrhée et d'éruption cutanée chez le nourrisson a été signalé.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de l'amoxicilline sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé. L'amoxicilline nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, les indications de l'amoxicilline sont en principe les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir *BAPCOC* et la *rubrique "Positionnement"*). Dans le cadre des infections respiratoires aiguës, les patients âgés polypathologiques font partie des patients à haut risque chez lesquels des antibiotiques peuvent être envisagés en cas de bronchite aiguë. En cas de pneumonie, en raison de la comorbidité fréquente chez les personnes âgées, l'association amoxicilline + acide clavulanique sera plus souvent préférée (voir *BAPCOC*).
- Le sigle 80+ à côté de l'amoxicilline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien

que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- L'amoxicilline nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

11.1.1.1.4. Amoxicilline + acide clavulanique

Ce chapitre concerne l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases. L'amoxicilline non associée est abordée au point *11.1.1.1.3.*

Positionnement

- Un usage restrictif de l'association amoxicilline + acide clavulanique est important: ce n'est qu'en présence d'un risque nettement accru de micro-organismes producteurs de β-lactamases que l'association d'amoxicilline + acide clavulanique a une valeur ajoutée. L'association d'amoxicilline + acide clavulanique est aussi utilisée dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie[12]) et dans les infections nosocomiales.[12]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - L'association d'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases, à l'amoxicilline étend le spectre antibactérien à certains micro-organismes producteurs de β-lactamases tels que *S. aureus méticillino-sensible, Klebsiella spp, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. Le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant par nature.
  - En milieu hospitalier, il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis de l'amoxicilline + acide clavulanique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Adultes:
    - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
      - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): premier choix comme traitement empirique chez les adultes avec comorbidité;
      - pneumonie d'aspiration;
      - exacerbation aiguë de BPCO: premier choix lorsque des antibiotiques sont indiqués (p.ex. forte dégradation de l'état général, fonction pulmonaire dégradée, amélioration insuffisante malgré une bronchodilatation maximale et des glucocorticostéroïdes oraux);
      - otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 48 heures d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique;
    - Diverticulite lorsqu'un traitement antibactérien est jugé nécessaire (patients immunodéprimés, comorbidité significative ou diverticulite compliquée confirmée par un CT-scan de l'abdomen).

- Infections urinaires avec invasion tissulaire (pyélonéphrite aiguë, prostatite): à envisager en cas de contre-indication aux quinolones (*voir aussi 11.1.5.*).
- Enfants:
  - Infections respiratoires:
    - l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est jamais un premier choix;
    - rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 48 heures d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique.
  - Infections urinaires avec invasion tissulaire (pyélonéphrite, prostatite) : l'association amoxicilline + acide clavulanique est le premier choix.
- Morsures de chats, de chiens ou d'humains:
  - L'amoxicilline+acide clavulanique est le premier choix.
  - traitement en cas de morsures cliniquement infectées;
  - prophylaxie: recommandée en cas de morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage; morsures profondes et morsures avec contusion; en présence de facteurs de risque (patients immunodéprimés, risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire); si la plaie est immédiatement suturée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).
- Antécédents d'atteinte hépatique lors d'un traitement antérieur par l'amoxicilline + acide clavulanique (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Troubles gastriques et diarrhée: plus fréquemment avec l'amoxicilline + acide clavulanique qu'avec l'amoxicilline seule.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
  - Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
  - Autres réactions allergiques possibles, ne mettant pas la vie en danger: réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
  - Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).
- Outre cette allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type

IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
- Hépatite, surtout cholestatique, probablement due à l'acide clavulanique. Surtout en cas de traitement prolongé ou répété, et parfois seulement quelques semaines après l'arrêt du traitement.
- Des cas de cristallurie ont été rapportés (surtout à fortes doses par voie intraveineuse).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Amoxicilline + acide clavulanique: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Aucun signal d'effet indésirable grave chez l'enfant n'a été rapporté. Un faible risque de diarrhée et d'éruption cutanée chez le nourrisson a été signalé.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de l'association amoxicilline + acide clavulanique sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé. C'est le cas des effets indésirables hépatiques, qui ont été rapportés principalement chez les personnes âgées. L'association amoxicilline + acide clavulanique nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, les indications pour l'amoxicilline + acide clavulanique sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir *BAPCOC* et *rubrique "Positionnement"*). Dans le cadre des infections respiratoires aiguës, les patients âgés polypathologiques font partie des patients à haut risque chez lesquels des antibiotiques peuvent être envisagés en cas de bronchite aiguë. En cas de pneumonie, en raison de la comorbidité fréquente chez les personnes âgées, l'association amoxicilline + acide clavulanique sera plus souvent préférée (voir *BAPCOC*).
- Le sigle 80+ à côté de l'association amoxicilline + acide clavulanique indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime hyposodé strict.

- En cas de traitement prolongé, surveiller régulièrement les fonctions rénale et hépatique ainsi que la formule sanguine.
- Chez les patients âgés: les effets indésirables hépatiques ont été rapportés principalement dans cette catégorie de population.
- L'association amoxicilline + acide clavulanique nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

11.1.1.1.5. Carboxypénicillines

Ce chapitre concerne la témocilline.

Positionnement

- La témocilline est réservée aux infections sévères (voir *BAPCOC*).
- **Spectre et résistances**
  - La témocilline est active contre la plupart des germes Gram négatif, même en présence de β-lactamases entraînant une résistance aux céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième génération. Les entérobactéries productrices de carbapénemase sont souvent résistantes à la témocilline.
  - Elle n'est pas active sur le *Pseudomonas aeruginosa* ni sur les micro-organismes Gram positif.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
  - Autres réactions allergiques possibles, ne mettant pas la vie en danger: réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
  - La survenue d'éruptions cutanées maculo-papuleuses sous amoxicilline, une réaction non allergique, n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
  - Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration

de tout traitement antibiotique.

- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.1.6. Acyluréidopénicillines

Ce chapitre concerne la pipéracilline, toujours associée au tazobactam, un inhibiteur des β-lactamases.

Positionnement

- L'association pipéracilline + tazobactam est réservée aux infections (nosocomiales) sévères.[12]
- **Spectre et résistances**
  - L'ajout de tazobactam (comme inhibiteur des β-lactamases) à la pipéracilline étend l'activité de l'antibiotique à un grand nombre de micro-organismes producteurs de β-lactamases.
  - Le spectre antibactérien couvre de nombreux micro-organismes à Gram négatif (y compris les souches de Pseudomonas, les entérobactéries, Klebsiella et Serratia) et la plupart des anaérobies (notamment *Bacteroides fragilis*), ainsi que les streptocoques et *Enterococcus faecalis*. En milieu hospitalier, les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) sont cependant de plus en plus résistants en raison de la présence et de la propagation de nouvelles β-lactamases (les β-lactamases dites à "spectre étendu" (ESBL) et les carbapénémases) et d'autres mécanismes de résistance.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les pénicillines (ainsi que les céphalosporines, les qui-nolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incri-minés.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Des réactions allergiques (y compris un choc anaphylactique) peuvent se produire.
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
  - Autres réactions possibles, ne mettant pas la vie en danger: réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique).
  - La survenue d'éruptions cutanées maculo-papuleuses sous amoxicilline, une réaction non allergique, n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.
  - Certains patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques

aux céphalosporines (voir au niveau des différentes céphalosporines).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Pipéracilline + tazobactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les pénicillines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines possèdent, comme les pénicillines, un cycle β-lactame et leur mécanisme d'action est comparable, mais leur cycle β-lactame est moins sensible à la dégradation par les β-lactamases.

Positionnement

- En pratique ambulatoire, les céphalosporines sont rarement prescrites en premier choix. Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'infection respiratoire, une dose suffisamment élevée d'amoxicilline sera préférée, car elle est efficace dans > 99% des infections à pneumocoques (BAPCOC).
- Les céphalosporines ont une place en cas de résistance documentée à la pénicilline ou aux aminopénicillines.
- Les céphalosporines ont une place en cas d'allergie documentée à la pénicilline non IgE-médiée.[15]
- En cas d'allergie documentée à la pénicilline IgE-médiée, les céphalosporines de première ne sont pas des alternatives aux pénicillines. En revanche, le céfuroxime (deuxième génération) et les céphalosporines de troisième et quatrième génération peuvent être utilisés[16], à condition de surveiller le patient en milieu hospitalier.[17]
- Étant donné que les éruptions maculo-papuleuses non allergiques dues aux aminopénicillines ne constituent pas une réaction allergique, les antécédents d'une telle réaction ne sont pas une raison pour éviter l'utilisation des céphalosporines.
- **Spectre et résistances**
  - Les céphalosporines sont actives sur les staphylocoques producteurs de β-lactamases mais – à l'exception de la céftaroline - pas sur les staphylocoques résistants à la méticilline (MRSA). Les entérocoques sont par nature résistants à presque toutes les céphalosporines.
  - Les céphalosporines sont inactives sur les bactéries dites "atypiques" (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia*) et le *Legionella pneumophila*.

11.1.1.2.1. Première génération

Ce chapitre concerne le céfadroxil, la céfalexine et la céfazoline.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de première génération sont actives sur les streptocoques, mais moins que la pénicilline G.
  - Ces céphalosporines ont une activité limitée vis-à-vis des bacilles Gram négatif, tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella*.
  - Elles ne sont presque pas actives sur *Haemophilus influenzae*.
- Ces céphalosporines passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas être utilisées dans les méningites.
- Le céfadroxil et la céfalexine sont presque entièrement absorbés après administration orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections respiratoires: les céphalosporines de première génération ne sont pas conseillées dans les infections des voies respiratoires inférieures.
  - Mal de gorge aigu lorsque des antibiotiques sont indiqués et que la phénéticilline ne peut pas être utilisée: céfadroxil ou céfalexine.
  - Infections peau et tissus mous
    - Impétigo, lorsque le traitement local s'avère insuffisant [*voir aussi Folia de novembre 2018*]: le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) et la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative à la flucloxacilline. En cas d'impétigo, une attention particulière doit être portée au choix de l'antibiotique si le patient est porteur connu du SARM.
    - Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée lorsque des antibiotiques sont indiqués (*voir 11.1.1.1.2.*): la céfalexine.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - La céfazoline administrée par voie parentérale est principalement utilisée en prophylaxie périopératoire (RCP).

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les céphalosporines (ainsi que les pénicillines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Réactions allergiques:
  - 2,5 à 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération.
  - Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toute-fois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, le céfuroxime (deuxième génération), un mono-bactame ou un carbapénème.
- Troubles hématologiques (notamment anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses des céphalosporines de troisième et quatrième génération ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.
- Réactions cutanées très graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Troubles hépatiques et néphrotoxicité: rare.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Céfadroxil, céfalexine et céfazoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Le traitement par ces céphalosporines nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (et pour certaines céphalosporines, également en cas d'insuffisance rénale modérée), plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les indications de ces céphalosporines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
- Le sigle 80+ à côté de la céfalexine indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: les céphalosporines (en particulier la **céfazoline**) peuvent potentialiser l'effet des antagonistes de la vitamine K. Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

Précautions particulières

- Le traitement par ces céphalosporines nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (et pour certaines céphalosporines, également en cas d'insuffisance rénale modérée) (*voir Intro.6.1.2.*).

11.1.1.2.2. Deuxième génération

Ce chapitre concerne le céfuroxime.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Les céphalosporines de deuxième génération par voie intraveineuse sont surtout indiquées dans les infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections nosocomiales.[12]
- Le céfuroxime sodique est utilisé par voie parentérale uniquement.
- Le céfuroxime axétil n'est absorbé qu'à 40% après administration orale. Il n'est donc pas recommandé chez les adultes présentant des infections graves telles qu'une pneumonie. En cas de suspicion de pneumonie bactérienne communautaire chez l'enfant, le céfuroxime axétil est proposé en présence d'une

allergie à la pénicilline non IgE médiée, à des doses plus élevées que celles indiquées dans le RCP. (*BAPCOC*; Réunion de consensus "*L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire*", 2016

- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de deuxième génération sont en général moins actives que les céphalosporines de première génération sur les streptocoques et les staphylocoques.
  - Elles ont un spectre d'activité plus large sur les bacilles Gram négatif (notamment *Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis*) grâce à leur meilleure résistance aux β-lactamases.
  - Le céfuroxime est actif sur *Haemophilus influenzae* mais n'est pas indiqué dans les infections graves à *Haemophilus influenzae* telles que les épiglottites, où une hospitalisation immédiate est obligatoire (BAPCOC)[18] .
  - Il existe une résistance acquise croissante des bacilles à Gram négatif (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) due à la présence et à la propagation de β-lactamases dites "à spectre étendu" (ESBL). Pseudomonas est résistant par nature.
- Pour traiter une infection à pneumocoques chez un patient présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée, les céphalosporines de deuxième génération sont plus appropriées, en pratique ambulatoire, que celles de première génération.[19]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Céfuroxime axétil
    - Infections respiratoires
      - Infections respiratoires: sa biodisponibilité n'étant pas optimale, le céfuroxime axétil n'est pas recommandé chez les adultes présentant des infections graves telles qu'une pneumonie.
    - Cystite chez l'homme et l'enfant lorsque la nitrofurantoïne ne peut pas être utilisée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les céphalosporines (ainsi que les pénicillines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Réactions allergiques:
  - 2,5 à 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération.
  - Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toute-fois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troi-sième ou de quatrième génération, le céfuroxime[20] [21] (deuxième génération), un mono-bactame ou un carbapénème. Néanmoins, dans le guide BAPCOC, le céfuroxime est ré-servé aux patients présentant une allergie à la pénicilline *non IgE-médiée*.
- Réactions cutanées très graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Troubles hématologiques (notamment anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses des céphalosporines de troisième et quatrième génération ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Céfuroxime: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Le traitement par céfuroxime nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les personnes âgées, le traitement antibactérien de l'otite moyenne aiguë est le même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
- Le sigle 80+ à côté du céfuroxime (axétil) indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: les céphalosporines (en particulier la céfazoline) peuvent potentialiser l'effet des antagonistes de la vitamine K. Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévère [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

Précautions particulières

- Le traitement par céfuroxime nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

11.1.1.2.3. Troisième génération

Ce chapitre concerne le céfotaxime, la ceftazidime (éventuellement en association avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases) et la ceftriaxone.
La ceftriaxone + lidocaïne n'est plus commercialisée depuis août 2026 (voir Nouveautés médicamenteuses août 2026).

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Les céphalosporines de troisième génération sont à réserver aux infections graves nécessitant une hospitalisation[12] (p.ex. pneumonie sévère, méningite bactérienne, infection de plaie) et aux infections nosocomiales. En pratique ambulatoire, elles ont seulement une place dans les IST.[22]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de troisième génération sont beaucoup moins sensibles aux β-lactamases que les céphalosporines de première et deuxième génération.
  - En ce qui concerne les bactéries Gram négatif, les céphalosporines de cette génération ont un spectre qui s'étend à la plupart des *Enterobactéries*. Seule la ceftazidime est active contre le *Pseudomonas aeruginosa*. Les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) sont de plus en plus résistants aux céphalosporines, en partie à cause de la présence et la propagation de β-lactamases dites à "spectre étendu" (ESBL). L'avibactam, un nouvel inhibiteur de β-lactamases, élimine la plupart

des ESBL; en raison de l'émergence rapide de résistances, son utilisation doit être restrictive.
    - Les céphalosporines de troisième génération sont généralement moins actives que les céphalosporines de première génération sur les staphylocoques, mais le céfotaxime et la ceftriaxone sont actives sur la plupart des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
    - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la ceftriaxone)
        - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m. la doxycycline ou l'azithromycine *per os*.
        - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
        - Traitement empirique de l'orchi-épididymite avec suspician d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine *per os* + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline *per os*.
        - Traitement étiologique de l'urétrite à gonocoques: ceftriaxon i.m.
        - Traitement étiologique d'une infection à gonocoques asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: ceftriaxone i.m
        - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: ceftriaxone i.m., toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
    - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ceftriaxone (*off-label*), à côté des alternatives par voie orale (ciprofloxacine ou rifampicine). Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: Fiche *"Infections invasives à méningocoques"* (*AVIQ*); *"Meningokokkeninfectie (invasief)"* (*Vlaanderen* > *Departement Zorg*).
    - Le céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone atteignent des taux suffisants dans le liquide céphalorachidien pour le traitement de la méningite bactérienne; elles constituent, à doses élevées, les antibiotiques de premier choix pour cette indication.[2 12]
    - La ceftazidime existe aussi en association fixe avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases. Vu l'émergence rapide de résistance contre cette association, son utilisation doit être strictement limitée au traitement ciblé de bacilles à Gram négatif hautement résistantes chez les patients adultes pour qui aucune autre option thérapeutique n'est possible, comme mentionné expressément dans le RCP.[23 24]

Contre-indications

- Ceftriaxone: prématurés; nouveau-nés avec une hyperbilirubinémie; nouveau-nés âgés de moins de 28 jours recevant des solutions de perfusion contenant du calcium (*voir rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les céphalosporines (ainsi que les pénicillines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Réactions allergiques:
    - 2,5 à 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération.
    - Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toute-fois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troi-sième ou de quatrième génération, le céfuroxime[20 21] (deuxième génération), un mono-bactame ou un carbapénème.
- Réactions cutanées très graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson: rare.

- Troubles hématologiques (notamment anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses des céphalosporines de troisième et quatrième génération ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.
- Ceftriaxone: précipitation du sel calcique en cas d'administration concomitante de calcium (*voir rubrique "Interactions"*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Céfotaxime, ceftazidime (en association ou non avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases) et ceftriaxone: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos source).
- Allaitement
  - Les données concernant l'utilisation de céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources. L'association ceftazidime + avibactam n'a pas fait l'objet d'études pendant l'allaitement, il n'est pas possible de se prononcer sur sa sécurité d'emploi.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: les céphalosporines (en particulier la céfazoline) peuvent potentialiser l'effet des antagonistes de la vitamine K. Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Ne pas administrer la ceftriaxone simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium (notamment la nutrition parentérale), même en utilisant différentes tubulures de perfusion, en raison du risque de précipitation. La ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent toutefois être administrées de manière consécutive (mais pas chez un nouveau-né de moins de 28 jours), à condition que les tubulures soient soigneusement rincées avec une solution saline physiologique entre chaque administration de solution.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

Précautions particulières

- L'administration intraveineuse se fait en injection lente ou en perfusion.

11.1.1.2.4. Quatrième génération

Ce chapitre concerne le céfépime.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Le céfépime n'a de place que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex.pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections nosocomiales (RCP).
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Le spectre du céfépime est comparable à celui de la ceftazidime (*voir 11.1.1.2.3.*); par rapport aux

céphalosporines de troisième génération, le céfépime est moins sensible à un certain nombre de β-lactamases, et il possède une meilleure activité vis-à-vis des staphylocoques méticillino-sensibles.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les céphalosporines (ainsi que les pénicillines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Réactions allergiques:
  - 2,5 à 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération.
  - Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toute-fois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troi-sième ou de quatrième génération, le céfuroxime[20 21] (deuxième génération), un mono-bactame ou un carbapénème.
- Réactions cutanées très graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Troubles hématologiques (notamment anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses des céphalosporines de troisième et quatrième génération ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: les céphalosporines (en particulier la céfazoline) peuvent poten-tialiser l'effet des antagonistes de la vitamine K. Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

11.1.1.2.5. Cinquième génération

Ce chapitre concerne la ceftaroline et le ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β-lactamases).

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- La ceftaroline est réservée aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. infections sévères de la peau et des tissus mous), et aux infections nosocomiales.[12]
- Le ceftolozane + tazobactam réservé aux infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales et les infections des voies urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), en cas

d'hospitalisation. Afin de limiter le risque de résistances, cette association n'est à envisager que comme traitement de dernier recours, dans les situations de multirésistance bactérienne et après réalisation d'un antibiogramme.[25 26 27]

- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2*.
  - Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du céfotaxime (*voir 11.1.1.2.3.*), mais la ceftaroline est toutefois active sur les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline a une activité limitée contre les entérocoques et est inactive contre *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Le spectre de l'association ceftolozane + tazobactam est comparable à celui de la ceftazidime, mais l'association est plus active sur les germes Gram-négatif tels que les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (ESBL), *P. aeruginosa* (y compris les souches multirésistantes), et certains anaérobies tels que *B. fragilis*.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les céphalosporines (ainsi que les pénicillines, les quinolones, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Réactions allergiques:
  - 2,5 à 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération.
  - Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toute-fois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, le céfuroxime[20 21] (deuxième génération), un mo-nobactame ou un carbapénème.
- Réactions cutanées très graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Troubles hématologiques (notamment anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses des céphalosporines de troisième et quatrième génération ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Ceftaroline et ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β-lactamases): il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations disponibles).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: les céphalosporines (en particulier la céfazoline) peuvent poten-tialiser l'effet des antagonistes de la vitamine K. Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par

diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

11.1.1.3. Carbapénèmes

Ce chapitre concerne le méropénem et l'association méropénem + vaborbactam.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les carbapénèmes ont un spectre très large et exercent une activité vis-à-vis de la plupart des germes Gram positif (à l'exception des staphylocoques méticillino-résistants et *Enterococcus faecium*; l'activité sur *Enterococcus faecalis* est variable) et Gram négatif, y compris les anaérobies.
  - Les carbapénèmes sont également actifs sur des germes Gram négatif qui, en raison de la présence de β-lactamases dites "à spectre étendu" (ESBL), sont résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. La grande majorité de ces germes Gram négatif qui apparaissent en Belgique sont encore sensibles aux carbapénèmes mais des résistances sont de plus en plus décrites suite à la production de carbapénémases par certaines bactéries.
  - Le vaborbactam est un inhibiteur de certaines carbapénémases (classe A et C) utilisé en association fixe avec le méropénem.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les carbapénèmes.
- Effets au niveau du système nerveux central (hallucinations, confusion, convulsions et myoclonies): rare.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Méropénem et association fixe méropénem + vaborbactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les carbapénèmes), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate, ce qui peut entraîner des crises convulsives.

11.1.1.4. Monobactames

Ce chapitre concerne l'aztréonam, un antibiotique β-lactame monocyclique.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - L'aztréonam n'est actif que sur les micro-organismes aérobies Gram négatif.
- L'aztréonam est utilisé en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
- Le risque d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques β-lactames est faible, ce qui en fait une alternative aux pénicillines (à large spectre) en cas d'allergie IgE-médiée.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les monobactames.
- Troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les monobactames), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

11.1.2. Macrolides

Ce chapitre concerne l'érythromycine, les néomacrolides azithromycine, clarithromycine et roxithromycine (plus disponible depuis septembre 2024), et la spiramycine.

Positionnement

- Dans le traitement par voie orale, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide: les néomacrolides sont mieux absorbés que l'érythromycine après administration orale, leur demi-vie plus longue permet une administration moins fréquente, leur spectre antibactérien est similaire (voir plus loin) et les néomacrolides provoquent moins d'effets indésirables gastro-intestinaux.[28]
- **Spectre et résistances**
  - Le spectre antibactérien des macrolides couvre de nombreux coques Gram positif aérobies et anaérobies, les neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori*. Contrairement aux antibiotiques β-lactames, les macrolides sont efficaces vis-à-vis des bactéries dites "atypiques" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.

- Les macrolides ne conviennent pas au traitement empirique des infections respiratoires, vu la résistance importante de *S. pneumoniae* et le manque ou l'absence d'activité contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
- Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides.

- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité. Il y a un gain sur le risque d'exacerbations lors d'un traitement continu par des macrolides (le mieux étayé pour l'azithromycine) chez les personnes avec exacerbations récurrentes malgré un traitement optimal par inhalateurs. Les guidelines estiment qu'ils ont une place uniquement chez les non-fumeurs. Ils sont recommandés chez les personnes sous LABA + LAMA avec un taux d'éosinophiles inférieur à 100/µl. Chez les personnes avec un taux d'éosinophiles plus élevé, la préférence va à l'ajout d'un CSI. Si les exacerbations surviennent encore sous trithérapie LABA + LAMA + CSI, l'utilisation de macrolides peut être envisagée.[29 30] . La plus-value d'un traitement par (néo-macrolides doit être mise en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.[29] Il n'y a pas de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité.[31 32] . Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice (*voir 4.1.*).[29]
- La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients adultes souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, on a observé un effet limité de l'azithromycine sur le nombre d'exacerbations. Un tel traitement doit être effectué de manière très restrictive et doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne [33] (*voir 4.1.*).

11.1.2.1. Érythromycine

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*. Pour le traitement oral, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide.
- L'érythromycine est également utilisée comme gastroprocinétique, notamment chez les patients gravement malades alimentés par sonde (indication qui ne figure pas dans le RCP), sans plus-value avérée par rapport au métoclopramide.[34 35 36 37]

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier en cas d'administration intraveineuse.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que l'érythromycine.
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive et acouphènes généralement temporaires, très rarement irréversibles.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).
- **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine;** pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Érythromycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- L'érythromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic dans Intro.6.4.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les macrolides), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association de l'érythromycine à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), ou lors de l'inhibition du métabolisme de l'érythromycine par des inhibiteurs du CYP3A4.
- L'érythromycine augmente le risque de toxicité musculaire des statines.
- L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Le Tableau Ie. dans Intro.6.3.*), avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à l'érythromycine.

Précautions particulières

- L'érythromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic dans Intro.6.4.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.

11.1.2.2. Néomacrolides

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*), avec mises à jour de 2024**
  - Infections respiratoires
    - Les macrolides **ne conviennent pas** au traitement empirique des infections respiratoires telles que la pneumonie et l'otite moyenne, étant donné que *S. pneumoniae*, le principal agent pathogène, est devenu en grande partie résistant et que les macrolides sont par ailleurs peu actifs ou non actifs contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
    - Azithromycine:
      - Pneumonie atypique confirmée par PCR sur les expectorations.
      - Patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, souffrant d'une pharyngite aiguë (enfants et adultes), chez lesquels une antibiothérapie est indiquée.
      - *Pertussis* (coqueluche) (pour limiter la propagation de l'infection): l'azithromycine est le premier choix. Lorsque les adolescents et les adultes font une coqueluche, elle est

généralement asymptomatique ou associée à de légers symptômes. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection (*voir BAPCOC 11.5.2.12. Coqueluche (Bordetella pertussis)*).

- Infections gastro-intestinales
  - Gastro-entérite aiguë: azithromycine: seulement en cas de dysenterie (diarrhée avec fièvre, sang dans les selles et/ou altération importante de l'état général) et chez les patients immunodéprimés. Avant de débuter le traitement, prélever un échantillon des selles pour le diagnostic étiologique. Concernant la diarrhée du voyageur: voir plus bas.
  - Éradication d'*Helicobacter pylori*: la clarithromycine fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
- Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de l'azithromycine)
  - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*, en cas de contre-indication à la doxycycline: azithromycine (dose unique de 2 g per os) + ceftriaxone (dose unique de 1 g i.m.).
  - Traitement étiologique de l'urétrite à *Chlamydia*, en cas de contre-indication à la doxycycline: azithromycine.
  - Traitement étiologique d'une infection à *Chlamydia* asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire, en cas de contre-indication à la doxycycline: azithromycine.
  - Traitement étiologique de l'urétrite à *M. genitalium*: azithromycine (en cas de sensibilité confirmée à l'azithromycine) + doxycycline.
- Infections de la peau et des tissus mous
  - Érythème migrant dans la maladie de Lyme: azithromycine, mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la doxycycline ou à l'amoxicilline [*voir aussi Folia de mai 2015*].
  - Acné: *voir 15.6.* L'azithromycine a une place lorsqu'un traitement oral est indiqué.
  - Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): azithromycine (alternative: clindamycine). Une attention particulière doit être portée au choix de l'antibiotique dans l'impétigo si le patient est porteur connu de SARM.
  - Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): clarithromycine.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Diarrhée du voyageur en Asie et Afrique: en cas d'auto-traitement (rarement indiqué): dose unique de 1 g d'azithromycine; chez l'enfant 10 mg/kg une fois par jour pendant 3 jours [*voir Folia de mai 2019*] [Voir *Wanda for doctors*].
  - Infections par mycobactéries (atypiques) non tuberculeuses: la clarithromycine à forte dose et l'azithromycine ont une place, toujours en association à d'autres médicaments.
  - Abcès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise).
    - Amoxicilline 500 mg, 3x/jour pendant 3 à 7 jours, ou,
    - En cas d'allergie à la pénicilline: azithromycine 500 mg, 1x/jour pendant 3 jours, ou clarithromycine 500 mg, 2x/ jour pendant 3 à 7 jours.[14]
  - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: azithromycine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: voir "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*); "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen > Departement Zorg*).

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les macrolides.
- Troubles gastro-intestinaux, mais moins qu'avec l'érythromycine.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive et acouphènes généralement temporaires, très rarement irréversibles.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).
- **Allongement de l'intervalle QT** et torsades de pointes; pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*. *Voir Folia d'octobre 2020*: Incertitudes concernant le risque cardio-vasculaire des macrolides.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Azithromycine et clarithromycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Roxithromycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des néomacrolides sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir la *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Les néomacrolides sont à l'origine de nombreuses interactions (la clarithromycine, par exemple, est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, *voir Tableau Ic dans Intro.6.4.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
  - Le traitement par clarithromycine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, les indications des néomacrolides sont en principe les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et la *rubrique "Positionnement"*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (l'azithromycine et la clarithromycine) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: une interaction a été décrite avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les macrolides), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses

sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- La clarithromycine augmente le risque de toxicité musculaire des statines.
- L'azithromycine est un substrat et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La clarithromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*. Parmi les interactions importantes de la clarithromycine, citons:
  - Risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot.
  - Risque d'intoxication par la colchicine (notamment rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, insuffisance rénale et hépatique). Attention chez les personnes âgées et les personnes en insuffisance rénale. L'utilisation concomitante de la colchicine et d'un macrolide est une contre-indication dans le RCP de la colchicine.

Précautions particulières

- L'azithromycine et la clarithromycine sont à utiliser avec prudence en cas de pathologie hépatique sévère préexistante. Réaliser immédiatement des examens de la fonction hépatique en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique.
- Chez les patients âgés: les néomacrolides sont à l'origine de nombreuses interactions (la clarithromycine, par exemple, est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, *voir Tableau Ic dans Intro.6.4.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
- Le traitement par clarithromycine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

11.1.2.3. Spiramycine

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*
- La spiramycine est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose en début de grossesse (<18 semaines) pour diminuer le risque de transmission au fœtus; cet usage est peu documenté. Dans le RCP, la spiramycine a comme indication le traitement de la toxoplas-mose chez la femme enceinte lorsque la leucopénie contre-indique la prescription de pyrimé-thamine ou de sulfamide.[38]

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la spiramycine.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- Ototoxicité à forte doses.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Spiramycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal

d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la spiramycine), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

11.1.3. Tétracyclines

Ce chapitre concerne les dérivés de la tétracycline: la doxycycline, l'éravacycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les tétracyclines sont actives sur des micro-organismes Gram positif et Gram négatif mais de nombreux micro-organismes sont devenus résistants. Le spectre couvre aussi les tréponèmes, les rickettsies, les borrélies et divers anaérobies. Comme les macrolides, les tétracyclines sont aussi efficaces vis-à-vis des bactéries atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.
  - De nombreux streptocoques étant résistants, les tétracyclines ne sont pas indiquées dans des pharyngites[39] et ne sont pas utiles dans d'autres infections à streptocoques β-hémolytiques du groupe A, ni dans les pneumonies à pneumocoques (*BAPCOC*).
  - Les pseudomonas, la plupart des proteus, les serratia et le *Mycobacterium tuberculosis* sont résistants.
  - L'éravacycline et la tigécycline ont une structure chimique apparentée à celle des tétracyclines, mais elles ont un spectre plus large incluant les germes Gram positif (y compris les staphylocoques méticillino-sensibles et méticillino-résistants) et Gram négatif (entérobactéries), y compris les anaérobies. Elles n'exercent pas d'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia et Morganella*.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections respiratoires: les tétracyclines, y compris la doxycycline, ne sont plus sélectionnées pour le traitement des infections respiratoires en pratique ambulatoire, le risque de résistance étant trop élevé.
  - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la doxycycline)
    - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m.
    - Traitement étiologique de l'urétrite à Chlamydia: doxycycline.
    - Traitement étiologique d'une infection à Chlamydia asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: doxycycline.
    - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone + doxycycline + métronidazole.
    - Traitement étiologique de la PID à Chlamydia: doxycycline + ceftriaxone + métronidazole.
    - Orchi-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.
    - Syphilis primaire, secondaire et latente chez des patients allergiques à la pénicilline (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, et dans le cadre du traitement d'un

partenaire sexuel): doxycycline per os.
    - Infections de la peau et des tissus mous
        - Forme sévère d'acné papulopustuleuse: *voir 15.6.* La doxycycline a une place en cas de réponse insuffisante à un traitement local. Parmi les tétracyclines, la doxycycline est privilégiée en raison du risque moins élevé d'effets indésirables par rapport à la minocycline.
        - Erythème migrant dans la maladie de Lyme: la doxycycline est le premier choix chez l'adulte et les enfants de plus de 8 ans [*voir aussi Folia de mai 2015*].
        - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): doxycycline, en combinaison avec le métronidazole.
    - Éradication d'*Helicobacter pylori*: chez les patients allergiques à la pénicilline, la tétracycline peut faire partie du schéma thérapeutique (*voir 3.1.*). L'association qui est utilisée à cet effet (bismuth+métronidazole+tétracycline) est mentionnée au point *3.1.3.*
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
    - Doxycycline: voyages: prévention du paludisme. La doxycycline présente l'avantage de coûter moins cher que les autres médicaments préventifs et constitue une bonne option en cas de voyage de dernière minute, mais elle présente comme inconvénients le fait de devoir être poursuivie jusqu'à 4 semaines après le retour, le risque de photodermatose et les précautions liées à la grossesse (voir *Wanda for doctors* > *Malaria tablets: doxycycline*, *11.3.2.* et *Tableau 11.3.2.*).
    - Docycycline: en cas de rosacée papulopustuleuse modérée à sévère, la doxycycline par voie orale est utilisée pour contrôler les symptômes qui ne répondent pas à un traitement local. Cette utilisation est mentionnée comme indication dans le RCP des gélules à libération modifiée; pour les comprimés à libération immédiate, il s'agit d'une utilisation *off-label*. L'utilisation de la doxycycline dans la rosacée repose sur plusieurs études.[40 41]
    - Dans le RCP, l'éravacycline a comme indication le traitement en hospitalier des infections intra-abdominales compliquées.
    - Dans le RCP, la tigécycline a comme indication, en contexte hospitalier, les infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et pour les infections intra-abdominales impliquant diverses souches bactériennes ou à germes multirésistants. La tigécycline ayant été associée à un taux de mortalité plus élevé que les autres antibiotiques.

Contre-indications

- **Deuxième et troisième trimestre de la grossesse et enfants de moins de 8 ans (moins de 12 ans selon certaines sources) (***voir la rubrique "Effets indésirables"***).**
- Lymécycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Minocycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les tétracyclines.
- Accumulation de la tétracycline dans les os et les dents au cours de leur croissance (pendant la grossesse et chez les jeunes enfants). Cela peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration jaune irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.
- Troubles hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes.
- Troubles gastriques, nausées et diarrhée.
- Pancréatite.
- Photodermatose, fréquent avec la doxycycline.
- Hypertension intracrânienne bénigne, surtout avec la minocycline.

- Ulcères œsophagiens avec toutes les formes solides (en particulier avec la doxycycline), surtout après prise incorrecte (p.ex.en position couchée, sans boisson): voir *rubrique "Précautions particulières"*.
- Réactions anaphylactiques (très rare).
- Lymécycline: aussi aggravation d'une insuffisance rénale pré-existante.
- Minocycline: aussi troubles vestibulaires disparaissant à l'arrêt du traitement, surtout chez les jeunes femmes; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (*voir Intro.6.2.6.*) et réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé (p.ex. dans l'acné).
- Eravacycline et tigécycline: aussi réaction au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **L'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée** (voir la rubrique *"Effets indésirables"*). L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.
- Allaitement
  - La doxycycline peut être utilisée pendant une courte durée (c.-à-d. < 3 semaines).
  - Les données sur l'utilisation à court terme (< 3 semaines) pendant l'allaitement sont rassurantes. Une utilisation prolongée ou répétée (par exemple pour l'acné) a été associée à des lésions dentaires et osseuses.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des tétracyclines sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Veiller à la prise correcte des tétracyclines (surtout la doxycycline) pour éviter les ulcères de l'œsophage: soyez particulièrement attentif chez les patients alités et les patients ayant des difficultés de déglutition.
- Chez les patients âgés, la prise en charge de la rosacée papulo-pustuleuse est la même que chez les patients plus jeunes (voir *rubrique "Positionnement"*). *Voir aussi 15.7.* pour plus de détails.
- Le sigle "80+" à côté de la doxycycline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les tétracyclines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Diminution de l'absorption des tétracyclines par la prise concomitante de sels de calcium, de magnésium et de fer ou d'aluminium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué. L'alimentation (notamment lait et produits laitiers) affecte, de façon limitée, l'absorption de la doxycycline, de la minocycline et de la lymécycline.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'association à des tétracyclines, un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante d'isotrétinoïne ou d'acitrétine.
- L'éravacycline est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les tétracyclines sont éliminées par voie rénale; la doxycycline et la tigécycline sont aussi éliminées par voie fécale.
- En raison du risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage, administrer les tétracyclines avec une grande quantité de liquide (au moins 100 ml) et en position assise ou verticale. La personne ne doit pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise. Ceci est particulièrement important pour la doxycycline.
- Les comprimés à libération modifiée doivent être pris à jeun, soit 1 heure avant ou 2 heures après le repas (RCP).
- Chez les patients âgés: veiller à la prise correcte des tétracyclines (surtout la doxycycline) pour éviter les ulcères de l'œsophage: soyez particulièrement attentif chez les patients alités et les patients ayant des difficultés de déglutition.

11.1.4. Clindamycine et lincomycine

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - La lincomycine et son dérivé semi-synthétique, la clindamycine, ont vis-à-vis des coques Gram positif à peu près le même spectre d'activité que les macrolides, et une moins bonne efficacité que les pénicillines; elles n'ont, comme les macrolides, aucune activité contre les entérocoques.
  - Ces médicaments sont aussi actifs sur les anaérobies.
  - Ils sont moins actifs sur les neisseria, *Haemophilus influenzae* et les mycoplasmes; ils sont inactifs sur les chlamydia; ils n'ont pas ou peu d'activité vis-à-vis des bacilles Gram négatif aérobies.
  - Pour les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les pneumocoques, il existe une résistance croisée fréquente entre les macrolides et la clindamycine/lincomycine.
- La clindamycine est plus active et mieux absorbée que la lincomycine et elle doit lui être préférée.
- La clindamycine est surtout utilisée, éventuellement en association à d'autres médicaments anti-infectieux, dans des infections causées par une flore mixte de micro-organismes aérobies et anaérobies.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections peau et tissus mous
    - Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): clindamycine (alternative: azithromycine).
    - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): clindamycine, en combinaison avec le co-trimoxazole.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - En cas d'acte dentaire invasif chez des patients à haut risque d'endocardite infectieuse et présentant une allergie aux pénicillines/à l'amoxicilline[42] :

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une **colite pseudo-membraneuse par prolifération de** *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. La **lincomycine et la clindamycine (même après administration parentérale)** font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés (ainsi que les pénicillines, les céphalosporines et les quinolones).
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse

- Clindamycine et lincomycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la clindamycine et la lincomycine), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

Administration et posologie

- La clindamycine n'est plus disponible sous forme de sirop depuis mai 2020. Si la clindamycine est requise chez un enfant, elle peut être prescrite sous forme magistrale:
  - R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM
  - DT/. x gélules
  - S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours
  - (lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)

11.1.5. Quinolones

Ce chapitre concerne la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine.

Positionnement

- **En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants [***voir Folia de décembre 2018 et Folia de novembre 2020***], il est important de limiter l'utilisation des quinolones**, comme le préconisent également la *BAPCOC* et l'Agence européenne des médicaments (*EMA*). Dans les infections graves, les quinolones sont souvent la seule alternative orale aux antibiotiques intraveineux.
- **Spectre et résistances**
  - Les quinolones sont actives contre la plupart des bacilles Gram négatif (surtout les entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), des coques Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) et certaines mycobactéries ainsi que, dans une moindre mesure, certains staphylocoques et entérocoques. Elles sont aussi actives contre des micro-organismes atypiques tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophilia pneumoniae*, et contre *Legionella pneumophila*.
  - La moxifloxacine a une meilleure activité sur les streptocoques et les staphylocoques que les autres quinolones, mais son utilisation dans les infections dues à ces pathogènes doit être limitée compte tenu des problèmes de résistance et du risque d'effets indésirables (voir *BAPCOC*).
  - Le nombre de souches résistantes, en particulier de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Escherichia coli*, de staphylocoques et de *Neisseria gonorrhoeae*, est en forte augmentation. Le contact de certains micro-organismes avec de faibles concentrations de quinolones entraîne rapidement une résistance. Il existe une résistance croisée entre les différentes quinolones.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
  - Infections urogénitales
    - Infections urinaires avec invasion tissulaire (pyélonéphrite et prostatite aiguë): instaurer d'abord

un traitement empirique par ciprofloxacine, à corriger ensuite en fonction de l'antibiogramme. La résistance aux quinolones de l'*E. coli*, l'agent pathogène le plus fréquent, est élevée (près de 20 % en milieu hospitalier), surtout si le patient a pris des quinolones au cours des 6 mois précédents. Pour les infections urinaires basses non compliquées, les quinolones ne sont pas un bon choix.
        - Urétrite par *Mycoplasma genitalium*: en cas de résistae à l'azithromycine: moxifloxacine.
        - Maladie inflammatoire pelvienne (MIP): seulement en cas de contre-indication absolue à la ceftriaxone et doxycycline : ciprofloxacine + métronidazole
        - Orchi-épididymite sans suspicion d'IST: lévofloxacine; en cas de suspicion d'IST ou d'entérobactéries: lévofloxacine + ceftriaxon + (en cas d'infection avérée à chlamydia) doxycycline
    - Infections respiratoires: moxifloxacine:
        - adultes allergiques à la pénicilline (IgE-médiée):
            - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): moxifloxacine;
            - exacerbation aiguë de BPCO, otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée: moxifloxacine.
    - Diverticulite: chez les patients allergiques à la pénicilline lorsque des antibiotiques sont indiqués: ciprofloxacine + métronidazole.
    - Conjonctivite infectieuse aiguë: si l'acide fusidique est indisponible, ciprofloxacine en gouttes oculaires.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
    - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ciprofloxacine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: voir "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*); "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen > Departement Zorg*).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Enfants: anomalies de développement du cartilage chez de jeunes animaux de laboratoire, mais pas de preuves de lésions articulaires cliniquement pertinentes chez l'enfant. Le risque doit être mis en balance avec les bénéfices, notamment chez les enfants atteints de mucoviscidose.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Antécédents de tendinopathie due aux quinolones.
- Lévofloxacine: aussi épilepsie.
- Moxifloxacine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir Folia de décembre 2018 et Folia de février 2022.*
- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Les quinolones (ainsi que les pénicillines, les céphalosporines, la lincomycine et la clindamycine) font partie des antibiotiques les plus souvent incriminés.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Rash, prurit; rarement photosensibilisation, réactions cutanées sévères et anaphylaxie.
- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées ou en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes).
- Troubles du système nerveux central (avec vertiges, confusion, agitation; rarement hallucinations, psychose, cauchemars, convulsions). Troubles de la vue, de l'ouïe et du goût. Abaissement du seuil convulsif chez les patients épileptiques.
- Neuropathie périphérique, parfois irréversible.

- Toxicité hématologique et hépatique: rare.
- Anévrysme de l'aorte, valvulopathie cardiaque [*voir Folia de novembre 2020*].
- Aussi bien des hypoglycémies que des hyperglycémies, en particulier chez les personnes âgées (et les patients diabétiques): rare [*voir Folia d'octobre 2018*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit** (pour les facteurs de risque de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - **Les quinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse étant donné une atteinte du cartilage articulaire observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance.**
- **Allaitement**
  - **Les quinolones sont contre-indiquées pendant l'allaitement. Leur administration à des animaux en période de croissance a entraîné une altération du cartilage articulaire.**

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des quinolones sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - Les quinolones sont à l'origine de nombreux effets indésirables et interactions (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions") : vérifier le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
  - Le traitement par la ciprofloxacine et la lévofloxacine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale modérée/sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le guide BAPCOC accorde une place limitée aux quinolones dans les diverticulites et certaines infections des voies respiratoires en cas d'allergie aux pénicillines. La prise en charge chez les personnes âgées est la même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
- Infections des voies urinaires chez les personnes âgées
  - En cas de diagnostic de cystite, l'antibiothérapie instaurée devra être adaptée en fonction de l'évolution clinique du patient ainsi que du résultat de l'antibiogramme.
  - Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les les 48 h, il faut envisager un autre diagnostic (pyélonéphrite aigüe, prostatite/orchi-épididymite chez l'homme, autre diagnostic si plaintes atypiques) et adapter/stopper le traitement.
  - Le guide BAPCOC accorde une place aux quinolones dans les infections des voies urinaires hautes et dans la prostatite aiguë, des troubles fréquents chez la personne âgée (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
  - Voir aussi l'article Folia "Infection des voies urinaires chez la personne âgée" [*Folia de juillet 2022*].
- Le sigle 80+ à côté de certains médicaments (la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les quinolones), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

- Diminution de l'absorption des quinolones en cas de prise concomitante de nourriture (entre autres lait et produits laitiers) et de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium. Les fluoroquinolones doivent donc être administrées au moins 2 heures avant les sels de fer, de calcium et de magnésium ou les produits laitiers.
- Risque accru de tendinite et de rupture tendineuse en cas d'association à des corticostéroïdes.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Risque accru de convulsions en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- La ciprofloxacine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2 avec, entre autres, une potentialisation de l'effet de la théophylline (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).
- Chez les personnes âgées: vérifier le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées. En effet, les quinolones sont à l'origine de nombreux effets indésirables et interactions (voir les *rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"*).
- Le traitement par ciprofloxacine et lévofloxacine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Ciprofloxacine et moxifloxacine: prudence chez les patients souffrant d'épilepsie ou ayant des antécédents d'épilepsie. Dans le RCP de la lévofloxacine, l'épilepsie est une contre-indication.
- La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie, parce que les symptômes peuvent être exacerbés.

11.1.6. Co-trimoxazole

Le co-trimoxazole est l'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime. Pour le triméthoprime en monothérapie, *voir 11.1.7.2.*

Positionnement

- Les indications du co-trimoxazole sont limitées.
- **Spectre et résistances**
  - Le spectre des sulfamidés couvre la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif, de même que les chlamydia. Etant donné la résistance croissante et les effets indésirables, leur utilisation empirique dans les infections urinaires et respiratoires est à déconseiller.
  - Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le pseudomonas est résistant.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*).
  - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): co-trimoxazole, en combinaison avec la clindamycine.
  - Infections urinaires avec invasion tissulaire (pyélonéphrite aiguë, prostatite) en cas de contre-indication aux quinolones (*voir aussi 11.1.5.*), ou chez les enfants lorsque l'amoxicilline/acide clavulanique est contre-indiquée.
  - *Pertussis* (coqueluche) (pour limiter la propagation de l'infection): en cas de contre-indication à azithromycine. Lorsque les adolescents et les adultes font une coqueluche, elle est généralement asymptomatique ou associée à de légers symptômes. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection (*voir BAPCOC 11.5.2.12.*

Coqueluche (Bordetella pertussis)).

- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Sur la base d'études cliniques, le co-trimoxazole est utilisé, en particulier chez les patients atteints du VIH, dans la prophylaxie et le traitement de la toxoplasmose[43 44] et de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*[45 46 47 48] (auparavant *Pneumocystis carinii*). Cette indication ne figure pas dans le RCP.
  - Le co-trimoxazole a une place dans la prise en charge des abcès cutanés non compliqués à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), uniquement en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme.[49]

Contre-indications

- Allaitement chez les prématurés et les enfants présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Enfants de moins de 2 mois.
- Troubles hématologiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le cotrimoxazole.
- Réactions allergiques avec rash, troubles hématologiques, maladie sérique; allergie croisée avec les sulfamidés hypoglycémiants.
- Troubles hépatiques et rénaux: rare.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome*, *syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell* (*voir Intro.6.2.6.*): rare, mais très grave.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë: très rare, mais très grave.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- Troubles hématologiques par interférence du triméthoprime avec le métabolisme de l'acide folique.
- Hyperkaliémie due au triméthoprime (*voir Intro.6.2.7.*).
- Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents chez les patients atteints du SIDA.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **Dans le premier trimestre, il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de co-trimoxazole est donc déconseillée pendant le premier trimestre. Si le co-trimoxazole ne peut être évité pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour[50 51].
  - Les données sur l'utilisation du co-trimoxazole pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.
  - **Peu avant l'accouchement, il y a un risque accru d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire chez le nouveau-né,** en particulier chez les prématurés et les nouveau-nés présentant un déficit en G6PD.
- Allaitement
  - Les données sur l'utilisation de ces préparations pendant l'allaitement chez un nourrisson né à terme et en bonne santé sont rassurantes. L'utilisation est à éviter si l'enfant est prématuré, s'il présente une hyperbilirubinémie ou un déficit en G6PD.

Interactions

- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, à la mercaptopurine et au méthotrexate en cas d'association au co-trimoxazole.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Le co-trimoxazole est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Interaction importante avec le co-trimoxazole:
  - **Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.** Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

11.1.7. Médicaments utilisés dans les infections urinaires basses

- Ce chapitre reprend les médicaments antibactériens réservés spécifiquement au traitement des infections des voies urinaires basses. En raison de leur pénétration insuffisante dans les tissus, les médicaments antibactériens discutés ici ne sont pas à utiliser en cas de prostatite, d'orchi-épididymite ou de pyélonéphrite; d'autres antibactériens sont à préférer dans ces indications.
- Sont également abordés ici: les produits de phytothérapie utilisés dans les infections urinaires, tels que la busserole (*Arcetostapylos uva-ursi*) et la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*).

11.1.7.1. Nitrofuranes

Ce chapitre concerne la nitrofurantoïne.

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - Les nitrofuranes ont un large spectre d'activité tant sur les micro-organismes Gram positif que Gram négatif, et même sur les anaérobies.
  - *Escherichia coli* est le plus sensible; les souches de klebsiella et d'enterobacter sont moins sensibles; les souches de proteus sont résistantes. *Pseudomonas aeruginosa* est presque toujours résistant.
  - Une résistance survient rarement et les nitrofuranes peuvent donc être utilisés de façon répétée en cas d'infections récidivantes des voies urinaires basses. Un usage chronique est par contre à déconseiller, certainement chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.
- La nitrofurantoïne est plus active dans les urines acides et perd son efficacité à un pH>8.
- **Un usage chronique est à déconseiller chez les personnes âgées, et en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*BAPCOC*).**
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): la nitrofurantoïne est le médicament de premier choix sauf en cas d'insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min) et chez les femmes enceintes après la 36e semaine de grossesse.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- **Insuffisance rénale** (DFG < 45 ml/min) (Remarque : d'autres sources, notamment le BAPCOC, fixent le seuil à un DFG < 30 ml/min): la nitrofurantoïne est dans ce cas inefficace (concentration urinaire trop

faible) et dangereuse (vu sa toxicité systémique, surtout neuropathie périphérique).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la nitrofurantoïne.
- Réactions gastro-intestinales (moins fréquentes en cas de prise avec de la nourriture): fréquentes.
- Hypertension intracrânienne bénigne.
- Alopécie transitoire.
- Réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, angiœdème, myalgies, arthralgies.
- Réactions pulmonaires aiguës (avec entre autres fièvre, éosinophilie), généralement dans la première semaine du traitement et réversibles.
- Troubles hématologiques, notamment leucopénie, agranulocytose: rares. Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- En cas d'utilisation prolongée, en particulier chez les insuffisants rénaux:
  - toxicité pulmonaire chronique (pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire): rare (incidence estimée à 1/500[52]), mais souvent irréversible;
  - hépatotoxicité (ictère cholestatique, hépatite, nécrose hépatique);
  - neuropathie périphérique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les nitrofuranes sont à éviter en fin de grossesse (> 36 semaines), car il existe un risque d'hémolyse chez le nouveau-né, surtout en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Allaitement
  - Risque d'anémie hémolytique chez les nourrissons de moins d'un mois, les nouveau-nés prématurés et les enfants présentant un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, même si ce risque est très limité.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi pour la nitrofurantoïne sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, fréquente chez la personne âgée (*voir Intro.6.1.2.*).
  - En raison du risque élevé d'effets indésirables (parfois graves), un traitement chronique à la nitrofurantoïne est certainement à déconseiller chez les patients âgées.
- Le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne sélectionne pas la nitrofurantoïne en raison de sa toxicité plus élevée en cas de fonction rénale altérée, ce qui est souvent le cas dans la population cible, les patients (très) âgés.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la nitrofurantoïne), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).
- En cas d'utilisation prolongée, surveiller la fonction pulmonaire et hépatique.
- La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, en raison du risque élevé d'effets indésirables (parfois graves), un traitement chronique à la nitrofurantoïne est certainement à déconseiller chez les patients âgées.

Administration et posologie

- La prise au cours des repas améliore l'absorption et diminue les effets indésirables gastro-intestinaux.
- La nitrofurantoïne peut être prescrite sous forme d'un sirop en magistrale (6 mg/ml) chez l'enfant ("Suspension pédiatrique à 30 mg de nitrofurantoïne/5 ml FTM"). La dose est de 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises pendant 5 jours.

11.1.7.2. Triméthoprime

Le triméthoprime est utilisé en monothérapie ou en association avec le sulfaméthoxazole (voir co-trimoxazole *11.1.6.*).

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant. La résistance au triméthoprime des germes uropathogènes en première ligne augmente en Belgique.

Contre-indications

- Troubles hématologiques.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le triméthoprime.
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques cutanées.
- Troubles hématologiques, entre autres anémie macrocytaire, par interférence avec le métabolisme de l'acide folique: rare.
- Légère élévation de la créatininémie par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **Dans le premier trimestre il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de triméthoprime est donc déconseillée pendant le premier trimestre.
  - Si un traitement par triméthoprime est nécessaire ou indiqué pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour.[50 51]
  - Les données sur l'utilisation du triméthoprime pendant le deuxième et le troisième trimestre de la

grossesse sont rassurantes.
- Allaitement
  - Les données d'utilisation sur le triméthoprime pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Attention au risque d'hyperkaliémie avec le triméthoprime, d'autant plus en cas d'insuffisance rénale existante et si le patient prend d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (*voir aussi Intro.6.2.7.*).
- Infections urinaires chez les personnes âgées
  - En cas de diagnostic de cystite, l'antibiothérapie instaurée devra être adaptée en fonction de l'évolution clinique du patient ainsi que du résultat de l'antibiogramme.
  - Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les les 48 h, il faut envisager un autre diagnostic (pyélonéphrite aigüe, prostatite/orchi-épididymite chez l'homme, autre diagnostic si plaintes atypiques) et adapter/stopper le traitement.
  - Voir aussi l'article Folia "Infection des voies urinaires chez la personne âgée" [*Folia de juillet 2021*].
- Le *triméthoprime*, non disponible en spécialité mais disponible en préparation magistrale FTM, est une sélection du *Formulaire de soins aux personnes âgées*, pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires, et dans les cystites récidivantes (3 épisodes au cours des 12 derniers mois ou 2 épisodes au cours des 6 derniers mois). En cliquant sur *ce lien*, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris le triméthoprime), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, la mercaptopurine et le méthotrexate en cas d'association au triméthoprime.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Le triméthoprime est un inhibiteur du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Chez les patients âgés: attention au risque d'hyperkaliémie avec le triméthoprime, d'autant plus en cas d'insuffisance rénale existante et si le patient prend d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (*voir aussi Intro.6.2.7.*).

Administration et posologie

- Actuellement, il n'y a pas de spécialité à base de triméthoprime commercialisée en Belgique.
- Le triméthoprime peut toutefois être prescrit sous forme de préparation magistrale.
  - Adulte: triméthoprime 300 mg par gélule
    - Traitement aigu: S/ 300 mg 1 x/jour le soir pendant 3 jours (femme) ou 7 jours (homme).
    - Cystite récidivante: S/100 mg 1 x/jour pendant 6 mois.

11.1.7.3. Fosfomycine

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - La fosfomycine, aux concentrations atteintes dans les urines, est active sur les germes uropathogènes tant Gram positif (entre autres *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*) que Gram négatif (entre autres *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*), mais n'est presque pas active contre le *Staphylococcus saprophyticus*, cause fréquente d'infections urinaires en première ligne.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections urinaires non compliquées (cystite et cystite récidivante): la fosfomycine est une alternative à la nitrofurantoïne, mais elle donne des taux de guérison plus faibles. La fosfomycine est toutefois le premier choix en cas de cystite pendant les dernières semaines de grossesse.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la fosfomycine.
- Nausées et vomissements, diarrhée.
- Réactions allergiques cutanées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données limitées n'indiquent pas de risque accru d'anomalies chez l'enfant.
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- En cas de diagnostic de cystite, l'antibiothérapie instaurée devra être adaptée en fonction de l'évolution clinique du patient ainsi que du résultat de l'antibiogramme.
- Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les les 48 h, il faut envisager un autre diagnostic (pyélonéphrite aigüe, prostatite/orchi-épididymite chez l'homme, autre diagnostic si plaintes atypiques) et adapter/stopper le traitement.
- Voir aussi l'article Folia "Infection des voies urinaires chez la personne âgée" [*Folia de juillet 2021*].
- Le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne sélectionne pas la fosfomycine, en raison du manque de preuve d'une balance bénéfice/risque favorable.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la fosfomycine), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

11.1.7.4. Pivmécillinam

Le pivmécillinam, une amidinopénicilline, est un précurseur du mécillinam.

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - Le pivmécillinam a un spectre étroit incluant seulement des germes Gram négatif (notamment E.coli).
  - Le niveau de résistance semble être faible, mais doit être surveillé dans le contexte belge.
  - Sa protéine-cible à la surface des bactéries Gram négatif est différente de celle des autres β-lactames. De ce fait, le risque de résistances croisées est faible.
- La pivmécilliname est indiquée dans le SKP pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez l'adulte.[53 54]
- La pivmécilliname n'a pas été incluse dans le guide BAPCOC.
- Dans les pays scandinaves et au Royaume-Uni, le pivmécillinam est considéré comme une option bien documentée dans la cystite non compliquée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Anomalies de l'oesophage.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le pivmécillinam.
- Troubles gastro-intestinaux; ulcérations oesophagiennes (peu fréquent).
- Mycoses vulvo-vaginales.
- Réactions allergiques.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris le pivmécillinam), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

Précautions particulières

- Le pivmécillinam doit être pris en position assise ou debout, avec un demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données d'utilisation sur le pivmécillinam pendant la grossesse sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant selon nos sources.
  - Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique en cas de prise proche de l'accouchement.
- Allaitement

- Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Posologie

- Cystite aiguë non compliquée: 400mg 3 x/jour pendant 3 j.

11.1.7.5. Busserole (*Arctostapylos uva-ursi*)

Positionnement

- *Arctostaphylos uva-ursi* (ou busserole) est proposé, sans fondement scientifique, dans le traitement de la cystite non compliquée chez la femme.

Contre-indications

- *Arctostaphylos uva-ursi*: insuffisance rénale.

Effets indésirables

- *Arctostaphylos uva-ursi*: troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la période d'allaitement (pas ou peu d'informations).

11.1.7.6. Canneberge (*Vaccinium macrocarpon*)

- Les extraits secs de canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) et le jus de canneberge semblent efficaces pour prévenir les cystites récidivantes chez la femme.[55] [56] Les formes, les concentrations et la durée des traitements étudiés variaient d'une étude à l'autre.
- Il n'existe aucune étude de bonne qualité prouvant un effet sur les cystites aiguës.[57]
- Depuis 2025, il n'existe plus de spécialité à base de canneberge qui soit enregistrée comme médicament. Il existe des compléments alimentaires, disponibles à divers dosages et sous différentes formes.

Contre-indications

- Insuffisance rénale.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux et éruption cutanée.

Interactions

- Risque de saignements en cas d'association avec la warfarine.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la période d'allaitement (pas ou peu d'informations).

11.1.8. Antituberculeux

Positionnement

- Tuberculose active[58]
  - Dans le traitement de la tuberculose, les agents tuberculostatiques sont administrés pendant au moins 6 mois.
  - En monothérapie, une résistance apparaît rapidement avec tous les antituberculeux. En phase initiale, le traitement avec quatre médicaments différents a une place, dans le but de prévenir le développement de résistances bactériennes.
  - L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol en association constituent généralement le traitement initial en Belgique.
  - Après deux à trois mois, le traitement est poursuivi avec la seule association isoniazide-rifampicine, pour autant qu'une sensibilité complète à ces médicaments ait été démontrée et que la population bactérienne ait suffisamment régressé dans les foyers.
  - La bédaquiline est réservée au traitement de la tuberculose multirésistante (RCP), en association à d'autres antituberculeux. La rifabutine est également utilisée dans la tuberculose multirésistante.
- Tuberculose latente (notamment contact direct ou après virage du test de Mantoux)[58 59]
  - L'isoniazide (pendant 6 mois), l'association isoniazide + rifampicine (pendant 3 mois), ou - en cas de résistance avérée à l'isoniazide - la rifampicine (pendant 4 mois) sont utilisés.
- Voir aussi le site Web des organisations de lutte contre la tuberculose: en français: *https://www.fares.be/tuberculose*; en néerlandais: *https://tuberculose.vrgt.be*.
- La tuberculine utilisée pour le diagnostic de la tuberculose (test cutané tuberculinique, aussi appelé intradermo-réaction ou test de Mantoux) est mentionnée au point *19.3.*.

Administration et posologie

- La dose journalière des antituberculeux est toujours prise en une fois, le matin avant le petit déjeuner.

11.1.8.1. Isoniazide

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, atteinte hépatique suite à une administration précédente (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que l'isoniazide.
- Réactions allergiques: rare.
- Neuropathie périphérique (surtout des paresthésies au niveau des jambes et des pieds) chez 1 à 2% des patients, principalement chez les patients âgés ou en cas d'utilisation de doses trop élevées. L'administration de pyridoxine (vitamine B_6) à la dose de 20 à 40 mg par jour prévient ou atténue cet effet indésirable.
- Sédation et effets indésirables neuropsychiatriques.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'isoniazide. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec la rifampicine.
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris l'isoniazide), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association à la rifampicine.
- Augmentation de la sédation en cas de consommation d'alcool.
- L'isoniazide est un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique *voir Intro.6.2.11.*).

Administration et posologie

- Tuberculose active: thérapie combinée selon l'avis du spécialiste.
- La dose quotidienne de tuberculostatiques est toujours prise en une seule fois, le matin avant le petit-déjeuner.

11.1.8.2. Rifampicine

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose (en association à d'autres antituberculeux).[60]
- La rifampicine est utilisée, en association à d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections causées par un corps étranger, sur la base de preuves limitées.[61 62]
- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: voir "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*); "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen > Departement Zorg*).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la rifampicine.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.
- Réactions d'hypersensibilité en cas d'administration intermittente: syndrome grippal, exceptionnellement dyspnée, choc, anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
- Coloration rouge-orangée des urines, de la sueur, de la salive, des larmes et des selles.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de la rifampicine. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec l'isoniazide.
  - Hémorragies postnatales chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse.
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Risque accru d'hépatotoxicité en cas d'association à l'isoniazide.
- La rifampicine est un substrat de la P-gp et un inducteur du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Parmi les interactions importantes, citons:
  - la **perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux** (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (*voir Folia de novembre 2021*).
  - **la perte d'efficacité des immunosuppresseurs suivants: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus, avec risque de rejet d'organe.**
  - **la perte d'efficacité de certains antirétroviraux.**
  - **la perte d'efficacité des antagonistes de la vitamine K.** Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.

Administration et posologie

- Tuberculose active: thérapie combinée selon l'avis du spécialiste.
- La dose quotidienne de tuberculostatiques est toujours prise en une seule fois, le matin avant le petit-déjeuner.

11.1.8.3. Pyrazinamide

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Goutte ou antécédents.

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le pyrazinamide.
- Augmentation de l'uricémie avec parfois des crises de goutte.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation du pyrazinamide. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Allaitement:
  - Le pyrazinamide passe en petites quantités dans le lait maternel. Il n'y a pas de signal d'effets indésirables sur l'enfant selon nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris le pyrazinamide), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir*].

Administration et posologie

- Tuberculose active: thérapie combinée selon l'avis du spécialiste.
- La dose quotidienne de tuberculostatiques est toujours prise en une seule fois, le matin avant le petit-déjeuner.

11.1.8.4. Éthambutol

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Névrite optique.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que l'éthambutol.
- Névrite rétrobulbaire avec perte de la perception du rouge-vert, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux et réduction du champ visuel: rare à la posologie normale, et réversible à l'arrêt du traitement

ou en réduisant la dose.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'éthambutol. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Allaitement:
  - L'éthambutol passe en petites quantités dans le lait maternel. Il n'y a pas de signal d'effets indésirables sur l'enfant selon nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris l'éthambutol), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

Administration et posologie

- Tuberculose active: thérapie combinée selon l'avis du spécialiste.
- La dose quotidienne de tuberculostatiques est toujours prise en une seule fois, le matin avant le petit-déjeuner.

11.1.8.5. Bédaquiline

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*
- La bédaquiline, en association à d'autres antituberculeux, est réservée au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (RCP). Une étude a montré un meilleur taux de guérison mais une augmentation de la mortalité, sans preuve d'un lien de causalité, chez des patients sous bédaquiline [*voir Folia de juin 2014*].

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la bédaquiline.
- **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risques des torsades de pointes,** *voir Intro.6.2.2.***).**
- Elévation des enzymes hépatiques, certainement en cas de d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool [*voir Folia de mars 2017*].
- Infections pulmonaires.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - L'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la bédaquiline), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Tuberculose active: thérapie combinée selon l'avis du spécialiste.
- La dose quotidienne de tuberculostatiques est toujours prise en une seule fois, le matin avant le petit-déjeuner.

11.1.9. Aminoglycosides

Ce chapitre concerne l'amikacine, la gentamicine, la paromomycine et la tobramycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les aminoglycosides sont actifs sur les micro-organismes Gram négatif aérobies, sur les staphylocoques et sur certaines mycobactéries, mais moins sur les autres micro-organismes Gram positif, et ils sont inactifs sur les anaérobies.
- Il est préférable d'utiliser les aminoglycosides en association pour élargir leur spectre d'action.[63] Ils sont associés à une pénicilline ou à une céphalosporine en cas d'infection grave due à des entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa*.[63]
- Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un monitoring en raison de leur toxicité potentielle.
- L'amikacine liposomale (en inhalation) est indiquée pour le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le complexe *Mycobacterium avium* chez l'adulte (RCP).
- La tobramycine est utilisée en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
- La paromomycine est un aminoglycoside qui, comme les autres aminoglycosides, est très peu absorbée par voie orale mais trop toxique pour un usage systémique; c'est pourquoi elle est utilisée uniquement par voie orale dans des infections intestinales (p.ex. certaines infections à giardia, amibiase) (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Amikacine liposomale: association avec un autre aminoglycoside, quelle que soit la voie d'administration.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir

suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les aminoglycosides.

- **Les aminoglycosides sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Ototoxicité (et vestibulo-toxicité).
- Néphrotoxicité, parfois très tardivement; l'excrétion diminue encore davantage, avec pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques. En ce qui concerne les différences éventuelles de néphrotoxicité des différents aminoglycosides, les avis sont partagés. Pour plusieurs aminoglycosides, il a été prouvé que la néphrotoxicité est moins importante lorsque la dose journalière est administrée en une seule prise, avec une amélioration de l'efficacité.
- Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésies en cas d'administration en bolus intraveineux.
- Amikacine liposomale: très fréquent: dysphonie, toux, dyspnée et hémoptysie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **L'exposition in utero à un aminoside peut être associée à un risque d'ototoxicité (décrit avec la kanamycine et la streptomycine, toutes deux non disponibles en Belgique), bien que ce risque ne soit pas clair pour les aminosides mentionnés ici. L'absorption de la paromomycine étant minimale, aucune exposition in utero n'est attendue.**
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources. Les données chez l'enfant prématuré sont plus incertaines.

Patients âgés

- Les aminosides sont des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les aminoglycosides), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la néphro- et ototoxicité en cas d'association à des diurétiques de l'anse.
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.
- Amikacine liposomale: la co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration est contre-indiquée.

Précautions particulières

- Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées (*voir Intro.6.1.5.*), en particulier en cas de diminution de la fonction rénale.
- Les aminosides sont des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les patients âgés (*voir Intro.6.2.*).

Administration et posologie

- Les aminoglycosides sont peu ou pas absorbés au niveau de l'intestin; dans les infections systémiques, ils devront être administrés par voie parentérale.

- Ils pénètrent difficilement dans la bile et dans le liquide céphalorachidien mais traversent bien le placenta.
- Dans la plupart des cas, la dose journalière des aminoglycosides par voie parentérale est administrée en une seule prise afin de limiter la toxicité.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

11.1.10. Glycopeptides

Ce chapitre concerne la teicoplanine et la vancomycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - La teicoplanine et la vancomycine ne sont actives que sur des micro-organismes Gram positif, surtout les staphylocoques et streptocoques, et sur *Clostridioides difficile*.
  - Il semble y avoir une légère tendance à la baisse du nombre de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine isolées en Belgique ces dernières années (passant d'environ 4,2% en 2014 à 1,9% en 2023, *Sciensano*).
- Les glycopeptides par voie parentérale ne sont indiqués que dans le traitement d'infections graves lorsque les antibiotiques β-lactames ne peuvent être utilisés ou lorsqu'il s'agit de coques Gram positif résistants aux antibiotiques β-lactames (en particulier *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), *Staphylcococcus epidermidis* méticillino-résistants (MRSE), entérocoques et *Streptococcus viridans*), leur efficacité clinique étant inférieure à celle des antibiotiques β-lactames[64 65 66] et leur utilisation ayant été associée à des signaux de surmortalité et de toxicité rénale.[67]
- La vancomycine par voie orale a pour indication dans le RCP le traitement de la colite pseudo-membraneuse grave due à *Clostridioides difficile*, sur la base d'études cliniques solides.[68] La fidaxomycine (*voir 11.1.11.5.*) est, sous certaines conditions, une alternative. Le métronidazole par voie orale est parfois utilisé dans les formes moins sévères chez les patients non hospitalisés, comme dans les maisons de repos et de soins, mais son taux de guérison est probablement inférieur à celui de la vancomycine.[68 69] En Belgique, il n'existe plus de spécialité à base de vancomycine pour usage oral. Il est possible d'effectuer une préparation à usage oral à partir de la poudre des flacons pour perfusion.
- Le RCP souligne qu'en cas d'administration parentérale, il convient de suivre les concentrations plasmatiques pour prévenir la toxicité et éviter les concentrations sous-thérapeutiques.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les glycopeptides.
- Sensation de chaleur, prurit et nausées au moment de l'administration.
- Réactions allergiques (fièvre, rash…).
- Néphrotoxicité, ototoxicité.
- Thrombophlébite au site d'injection.
- Vancomycine: neutropénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Teicoplanine et vancomycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Vancomycine: les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

- Teicoplanine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations disponibles).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les glycopeptides), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

11.1.11. Antibiotiques divers

11.1.11.1. Linézolide

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le linézolide, un oxazolidinone, est actif sur les micro-organismes Gram positif, y compris les entérocoques résistants à la vancomycine et les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA).
- Afin de limiter le risque de résistance, ce médicament ne peut être utilisé que dans les infections graves par des coques Gram positif résistants aux antibiotiques courants (p.ex. les glycopeptides), ou en cas d'effets indésirables graves avec les glycopeptides (RCP).[63]
- Le linézolide est également un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, il présente les mêmes interactions que les IMAO (*voir 10.3.3.*), notamment un risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'un autre médicament inhibant les MAO ou dans les 2 semaines après son arrêt.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le linézolide.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, vertiges, insomnie.
- Rash.
- Toxicité grave et pouvant être fatale en cas d'utilisation prolongée (plus de 4 semaines): neuropathie optique et périphérique irréversible, troubles hématologiques réversibles (thrombopénie, leucopénie, anémie), acidose lactique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Linézolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations disponibles).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant

l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris le linézolide), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Celles des inhibiteurs de la MAO (*voir 10.3.3.*), notamment risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- En raison des effets indésirables, il est déconseillé de prolonger le traitement au-delà de 4 semaines (RCP).
- En cas d'administration pendant plus de 10 jours, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'hémogramme (RCP).

11.1.11.2. Thiamphénicol

Le chloramphénicol, qui n'est plus disponible sous forme de spécialité à usage systémique, est apparenté au thiamphénicol.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le spectre du thiamphénicol englobe des micro-organismes Gram positif et Gram négatif.
- Vu le risque de toxicité médullaire (voir *rubrique "Effets indésirables"*), l'utilisation de thiamphénicol doit être limitée à des infections graves par des micro-organismes résistants aux autres antibiotiques (RCP).

Contre-indications

- Patients atteints de dépression médullaire ou d'autres troubles hématologiques.
- Enfants de moins de 6 mois.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que le thiamphénicol.
- Dépression médullaire (dose-dépendante et réversible), en particulier en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris le thiamphénicol), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses

sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - L'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée (RCP).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

11.1.11.3. Rifamycines

Ce chapitre concerne la rifabutine, la rifamycine, la rifampicine (*voir 11.1.8.2.*) et la rifaximine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les rifamycines sont actives sur le *Mycobacterium tuberculosis*, les coques Gram positif (à l'exception des entérocoques), le *Neisseria meningitidis* et des souches de legionella et de brucella. Elles sont modérément actives sur les bactéries Gram négatif.
- La rifabutine est utilisée dans les infections à mycobactéries atypiques (entre autres par *Mycobacterium avium*), ainsi que dans la tuberculose en cas de résistance aux autres traitements (RCP).
- La rifaximine n'est quasiment pas absorbée et agit localement sur la flore intestinale; elle est utilisée en prévention des récidives d'épisodes d'encéphalopathie hépatique (RCP) (généralement en association au lactulose, *voir 3.5.3.1.*).
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose. Elle est abordée au point *11.1.8.2.*.

Contre-indications

- Rifamycine: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rifaximine: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que la rifamycine.
- Troubles hépatiques à doses élevées.
- Coloration des sécrétions corporelles.
- Rifaximine: aussi œdème périphérique, ascite, arthralgies, anémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Rifabutine, rifamycine, rifampicine et rifaximine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Hémorragies postnatales chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse.
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

Interactions

- Diminution possible de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rifampicine, rifabutine et rifamycine sont des inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). **Parmi les interactions importantes, citons:**
  - **une perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux** (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (*voir Folia de novembre 2021*).
  - **une perte d'efficacité des antagonistes de la vitamine K.** Par prudence, il est recommandé de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration du traitement antibiotique.
- La rifabutine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La rifaximine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.1.11.4. Polymyxines

Ce chapitre concerne le colistiméthate sodique, la prodrogue de la colistine (syn. polymyxine E).

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le colistiméthate n'est actif que sur les micro-organismes Gram négatif.
- Il est utilisé en inhalation dans le traitement des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (RCP).
- Il est utilisé par voie intraveineuse dans certaines infections sévères par des germes Gram négatif multirésistants en l'absence d'alternatives (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- Influence la flore commensale, ce qui peut entraîner des diarrhées et des infections à levures ou à champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir suite à une antibiothérapie. Cet effet indésirable est toutefois plus fréquemment observé avec d'autres antibiotiques que les polymyxines.
- Réactions allergiques.
- Néphrotoxicité et neurotoxicité (p.ex. apnées, paresthésies, vertiges), surtout à doses élevées.
- En inhalation: aussi toux et bronchospasme.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris les polymyxines), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous

antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].

11.1.11.5. Fidaxomicine

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique, structurellement apparenté aux macrolides.

Positionnement

- La fidaxomicine par voie orale n'est quasiment pas résorbée.
- La fidaxomicine a une efficacité au moins comparable à celle de la vancomycine par voie orale dans le traitement de la diarrhée à *Clostridioides difficile*[68] mais on ne dispose pas de données chez les patients atteints de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides* très sévère ou en cas de récidives multiples. Le métronidazole par voie orale (*voir 11.3.3.*) est parfois utilisé dans les formes moins sévères chez les patients non hospitalisés, par exemple dans les maisons de repos et de soins, mais son taux de guérison est probablement inférieur à celui de la vancomycine (*voir 11.1.10.*).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Leucopénie.
- Risque accru d'allergie croisée avec la fidaxomicine chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux macrolides.[70]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Bien que pour de nombreux antibiotiques (y compris la fidaxomicine), les preuves d'interactions soient faibles, il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de tout traitement antibiotique.
- Estroprogestatifs: aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie, sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.2. Antimycosiques

Positionnement

- Dans les infections superficielles par des levures ou par des champignons (cutanées, oropharyngées, vulvovaginales), un traitement local est moins susceptible d'entraîner des effets indésirables généraux qu'un traitement oral (*voir 15.1.3. et 6.1.*). Un traitement par voie systémique ne sera envisagé que lorsque les résultats du traitement local ne sont pas suffisants et en cas d'infection étendue ou de récidives fréquentes (voir Positionnement dans *11.2.3.*).
- Les mycoses des ongles (onychomycoses) ne constituent qu'un problème cosmétique chez les personnes en bonne santé. Le traitement local (*voir 15.1.3.*) est une alternative lorsque le traitement oral n'est pas

souhaité. Il est moins efficace, souvent un antimycosique par voie systémique s'avère nécessaire (voir Positionnement dans *11.2.3.*).[71]

- Dans les mycoses du cuir chevelu, un antimycosique par voie systémique est généralement nécessaire (voir NHG). La terbinafine et l'itraconazole sont documentés dans cette indication (en *off-label* pour l'itraconazole).[71 72]
- Dans les infections mycosiques généralisées, un traitement par voie systémique est indiqué.[73 74]

11.2.1. Polyènes

Ce chapitre concerne l'amphotéricine B et la nystatine.

Positionnement

- **Spectre**
  - Les polyènes sont actifs contre les levures (entre autres *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre la plupart des champignons (entre autres *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- L'amphotéricine B n'est disponible en Belgique que sous forme de complexe lipidique ou de liposomes. Selon le RCP, son utilisation est limitée aux infections graves et généralisées dues à des champignons ou à des levures sensibles. L'amphotéricine B est également utilisée dans certaines formes de leishmaniose (indication non mentionnée dans le RCP).[75]
- L'usage oral de la nystatine n'est pas étayé dans le traitement des mycoses cutanées.[76]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Nystatine: candidose oropharyngée:
    - muguet chez les enfants < 6 mois (le gel oral de miconazole est plus efficace mais contre-indiqué chez les nourrissons de cet âge, *voir 11.2.3.*);
    - muguet chez l'enfant > 6 mois: comme alternative au miconazole gel oral (mais la nystatine est moins efficace que le miconazole en gel oral);
    - stomatite chez les adultes immunocompétents: comme alternative au miconazole gel oral (mais la nystatine est moins efficace que le miconazole en gel oral).

Effets indésirables

- Amphotéricine B
  - Thrombophlébite au site d'injection.
  - Frissons, fièvre, nausées, vomissements et réactions anaphylactiques au moment de l'administration, surtout en cas d'administration trop rapide.
  - Néphrotoxicité dépendante de la dose totale: peut être partiellement contrecarrée par une hydratation suffisante. La néphrotoxicité est plus faible en cas d'utilisation sous forme de complexes lipidiques ou de liposomes. En cas de néphrotoxicité croissante, l'administration doit être temporairement ou définitivement interrompue.
  - Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, convulsions et hypokaliémie.
  - Cardiotoxicité (e.a. arythmies, cardiomyopathie), surtout en cas de perfusion trop rapide ou de doses élevées.
- Nystatine: troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement:
  - Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation pendant l'allaitement. Etant donné la faible absorption gastro-intestinale, aucun effet indésirable n'est attendu chez l'enfant allaité.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des polyènes sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*).
- Candidose oropharyngée:
  - Chez les patients âgés, le traitement antimycosique de la candidose oropharyngée est le même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*. Pour une guérison durable, il est important de contrôler également les causes sous-jacentes (sécheresse buccale, médicaments…). Ces problèmes sont plus fréquents chez les personnes âgées.
  - Prothèses dentaires et candidose:
    - Il est conseillé de désinfecter les prothèses dentaires avec une solution associant la chlorhexidine et le chlorure de cétylpyridinium.
    - Regarder si la prothèse est toujours en bon état (surface lisse),
    - Brosser adéquatement la prothèse (éliminer plaque) à l'aide d'une brosse dure + éventuellement contrôler avec des colorants (liquide ou comprimé) révélateurs de plaque dentaire,
    - Garder la prothèse au sec pendant la nuit.
  - Le sigle 80+ à côté de la nystatine indique qu'elle fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de la candidose oropharyngée chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 11.2.3*.

Interactions

- Amphotéricine B: augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Amphotéricine B: une hydratation suffisante est très importante vu la toxicité rénale du médicament.
- Amphotéricine B: une dose-test (5 mg) est souvent administrée avant de débuter la perfusion intraveineuse afin de détecter une réaction anaphylactique éventuelle.

11.2.2. Échinocandines

Ce chapitre concerne l'anidulafungine et la caspofungine.

Positionnement

- Spectre
  - Les échinocandines sont actives contre les levures (entre autres *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre certains champignons (entre autres *Aspergillus*).
- L'anidulafungine a pour indication dans le RCP le traitement des infections invasives à candida. Le recul d'utilisation chez les patients non neutropéniques est limitée (RCP).
- La caspofungine a pour indication, dans le RCP, le traitement de la candidose et aspergillose invasive chez les patients réfractaires aux autres traitements, ainsi que le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients présentant une neutropénie et une fièvre ne répondant pas à une antibiothérapie (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, fièvre, bouffées de chaleur, rash, démangeaisons, élévation des enzymes hépatiques.
- Thrombophlébite au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations disponibles).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

11.2.3. Dérivés azoliques

Les dérivés azoliques à usage systémique sont discutés ici. Il s'agit du miconazole (un imidazole) et du fluconazole, de l'isavuconazole, de l'itraconazole, du posaconazole et du voriconazole (des triazoles). Pour les dérivés azoliques à usage vaginal (butoconazole, clotrimazole, miconazole et fenticonazole): *voir 6.1.1.*. Pour les dérivés azoliques à usage cutané (bifonazole, clotrimazole, isoconazole et kétoconazole): *voir 15.1.3.*.

Positionnement

- *Voir 11.2.*
- **Spectre**
  - Les dérivés azoliques sont actifs contre les levures, les dermatophytes et d'autres champignons, mais ils diffèrent dans leur spectre d'activité. Le fluconazole est particulièrement actif contre *Candida* et les cryptocoques. L'isavuconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole ont un spectre plus large et sont également actifs contre, entre autres, *Aspergillus*.
- Le fluconazole et l'itraconazole par voie systémique ont comme indications diverses infections systémiques et infections résistantes de la peau et des ongles (RCP). L'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole par voie systémique ont uniquement comme indication le traitement d'infections systémiques graves, entre autres à *Aspergillus* (RCP).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Onychomycoses:
    - le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré, et peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture.
    - Comme premier choix, la BAPCOC opte pour un traitement systémique, et propose comme alternative (mais moins efficace) un traitement local par ciclopirox (*voir 15.1.3.*).
    - Le traitement local exige une longue durée de traitement; il n'existe pas d'études randomisées comparant le traitement local au traitement systémique.
    - Une réponse cliniquement et esthétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités.
    - Premier choix en cas d'onychomycose des pieds: terbinafine *per os*;
    - Premier choix en cas d'onychomycose des mains: itraconazole en traitement oral intermittent ("thérapie pulsée")
  - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (*voir 15.1.3.*).
  - Candidose oropharyngée:
    - Le muguet chez les nourrissons est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines; le traitement peut raccourcir la durée des symptômes. Chez les enfants < 6 mois la nystatine par voie topique (*voir 11.2.1.*) est le premier choix.
    - Muguet chez les enfants > 6 mois et stomatite chez les adultes immunocompétents: le miconazole gel oral est le premier choix. La nystatine par voie topique peut être une alternative.
    - En cas d'échec thérapeutique, un traitement systémique peut être envisagé (la BAPCOC optant alors pour le fluconazole).

- Candidose vulvovaginale: les dérivés azoliques par voie locale (*voir 6.1.1.*) ou le fluconazole par voie orale présentent la même efficacité thérapeutique. Chez une femme non enceinte, le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme; en cas de grossesse, BAPCOC opte pour un traitement vaginal. En cas de candidose vulvovaginale récidivante, aussi bien l'auto-traitement en cas de symptômes que le traitement prophylactique (oral ou local) constituent des stratégies appropriées.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - *Pityriasis versicolor*: le fluconazole et l'itraconazole sont utilisés lorsqu'un traitement systémique est indiqué (RCP). Un traitement local expose à moins d'effets indésirables.
  - *Tinea capitis*: l'utilisation *off-label* de l'itraconazole est peu documentée (voir NHG, Dynamed).[72 77]

Contre-indications

- **Fluconazole: grossesse** (sauf la dose unique en cas de candidose vulvovaginale, *voir 6.1.1.*); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Itraconazole: porphyrie aiguë.
- **Miconazole gel oral: nourrissons de moins de 6 mois; jeunes enfants dont le réflexe de déglutition n'est pas suffisamment développé** [*voir Folia de septembre 2012*].

Effets indésirables

- **Fluconazole, possible aussi avec l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, (*voir Intro.6.2.2.*).
- Fluconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, élévation des enzymes hépatiques.
- Isavuconazole: troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, dyspnée, céphalées, hypokaliémie, éruption cutanée, réaction au site d'injection.
- Itraconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, hépatotoxicité, céphalées, neuropathie, insuffisance cardiaque.
- Miconazole: nausées et vomissements, diarrhée en cas de traitement prolongé. Des cas d'étouffement ont été rapportés lors de l'utilisation du gel oral chez les nourrissons et les jeunes enfants [*voir Folia de septembre 2012*].
- Posaconazole et voriconazole: fièvre, céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, œdème périphérique, troubles hématologiques, troubles visuels, thrombophlébite au site d'injection.
- Voriconazole: photosensibilisation (surtout en cas de traitement prolongé).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **Le fluconazole est contre-indiqué.** Il est probable que la dose unique de 150 mg en cas de candidose vulvovaginale soit sûre, mais par sécurité, elle est déconseillée dans le guide BAPCOC. **Avec des doses élevées de fluconazole (surtout si ⩾ 400 mg par jour), il existe une forte suspicion d'un effet tératogène; des doses supérieures à 150 mg par jour ne sont pas recommandées.**
  - Miconazole (local) et itraconazole: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Isavuconazole, posaconazole et voriconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Fluconazole: pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant selon nos sources.
  - Itraconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (pas ou peu de données disponibles).
  - Miconazole: on ignore dans quelle mesure le miconazole passe dans le lait maternel. Etant donné sa

très faible absorption systémique, il est peu probable que des quantités détectables soient présentes dans le lait maternel. Il n'y a pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources. En cas d'utilisation locale du miconazole pour le traitement du mamelon, celui-ci doit être lavé avant l'allaitement.
    - Isavuconazole, posaconazole et voriconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (pas ou peu de données disponibles).

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des dérivés azoliques sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*), mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
    - Le fluconazole nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
    - Le miconazole et les autres dérivés azolés sont de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP, avec un risque d'interactions (voir *tableau Ic. dans Inl.6.3.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
    - Attention particulière au risque d'allongement de l'intervalle QT avec le fluconazole et d'autres dérivés azolés.
- Candidose oropharyngée:
    - Chez les patients âgés, le traitement antimycosique de la candidose oropharyngée est le même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*). Pour une guérison durable, il est important de contrôler également les causes sous-jacentes (sécheresse buccale, médicaments…). Ces problèmes sont plus fréquents chez les personnes âgées.
    - Prothèses dentaires et candidose:
        - Il est conseillé de désinfecter les prothèses dentaires avec une solution associant la chlorhexidine et le chlorure de cétylpyridinium.
        - Regarder si la prothèse est toujours en bon état (surface lisse).
        - Brosser adéquatement la prothèse (éliminer plaque) à l'aide d'une brosse dure + éventuellement contrôler avec des colorants (liquide ou comprimé) révélateurs de plaque dentaire.
        - Garder la prothèse au sec pendant la nuit.
    - Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (le miconazole et le fluconazole) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de la candidose orale chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 11.2.1*.

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Fluconazole (possible aussi pour l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Voriconazole: la flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques du voriconazole chez la moitié des patients.
- Itraconazole: diminution de l'absorption de l'itraconazole par les IPP par modification du pH gastrique [voir Folia d'avril 2024].
- Le fluconazole est un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'itraconazole est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

- Le miconazole est un inhibiteur du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le voriconazole est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Pour le voriconazole, les concentrations plasmatiques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et doivent être surveillées.
- Les comprimés gastro-résistants à base de posaconazole ont une meilleure biodisponibilité que la suspension; des effets indésirables graves ont été rapportés en cas de substitution entre les deux formes sans ajustement posologiques [*voir Folia de décembre 2018*].
- L'itraconazole en gélules doit être administré pendant ou juste après un repas (RCP). En effet, la concentration plasmatique en itraconazole est plus élevée lorsqu'il est administré dans ces circonstances. Chez les patients qui présentent une diminution de l'acidité gastrique (achlorhydrie ou prise de médicaments qui diminuent l'acidité gastrique), il est recommandé de prendre l'itraconazole avec une boisson acide [*voir Folia d'avril 2024*].
- Le fluconazole nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés: le miconazole et les autres dérivés azolés sont de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP, avec un risque d'interactions (voir *tableau Ic. dans Intro 6.3.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
- Chez les patients âgés: attention particulière au risque d'allongement de l'intervalle QT avec le fluconazole et d'autres dérivés azolés.

11.2.4. Terbinafine

Positionnement

- *Voir 11.2.*
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
  - Onychomycoses:
    - Le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré, et peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture.
    - Comme premier choix, la BAPCOC opte pour un traitement systémique, et propose comme alternative (mais moins efficace) un traitement local par ciclopirox (*voir 15.1.3.*).
    - Le traitement local exige une longue durée de traitement; il n'existe pas d'études randomisées comparant le traitement local au traitement systémique.
    - Une réponse cliniquement et esthétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités.
    - Premier choix en cas d'onychomycose des pieds: terbinafine par voie orale.
    - Premier choix en cas d'onychomycose des mains: itraconazole en traitement oral intermittent ("thérapie pulsée").
  - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (*voir 15.1.3.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - La terbinafine a également pour indication la teigne du cuir chevelu (tinea capitis), une indication qui repose sur plusieurs études cliniques (voir RCP, BMJBP et NHG).[77 72]

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, rash.
- Élévation des enzymes hépatiques, atteinte hépatique grave: rare.
- Réactions cutanées sévères allant de la pustulose exanthématique au syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Suspicion d'un risque d'agranulocytose.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant selon nos sources.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi de la terbinafine sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*) mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
  - La terbinafine et les autres antimycosiques oraux sont de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP et/ou de la P-gp, avec un risque d'interactions (voir *tableau Ic. dans Intro 6.3.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
  - Le traitement par terbinafine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, le traitement antimycosique des onychomycoses et des infections fongiques de la peau est le même que chez les patients plus jeunes (voir BAPCOC et *rubrique "Positionnement"*).
- Le sigle "80+" à côté de la terbinafine indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Contrôler la fonction hépatique avant d'initier la terbinafine, et en cas de traitement prolongé, réévaluer la fonction hépatique après par exemple 4 à 6 semaines de traitement. Interrompre le traitement en cas d'élévation des paramètres de la fonction hépatique ou de tout signe ou symptôme d'insuffisance hépatique (anorexie, nausées persistantes et inexpliquées, fatigue, ictère, coloration foncée de l'urine, etc.).
- Chez les patients âgés, la terbinafine et les autres antimycosiques oraux sont de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP et/ou de la P-gp, avec un risque d'interactions (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*): vérifier le risque d'interactions médicamenteuses, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.
- Chez les patients âgés, le traitement par terbinafine nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).

11.3. Antiparasitaires

11.3.1. Anthelminthiques

Positionnement

- Ivermectine
  - **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC ()**
    - Traitement de la gale (*voir 15.1.6.*): l'ivermectine orale, l'ivermectine locale (*off-label*, *voir 15.7.*) et le benzoate de benzyle local sont des alternatives lorsque la perméthrine en crème ne peut pas être utilisée.
  - **Indications ne figurant pas dans le guide BAPCOC**
    - Traitement de certaines parasitoses tropicales, notamment microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose.[78]
    - L'ivermectine n'a pas de place dans le traitement de la COVID-19 (*voir Folia d'avril 2023* et l'*Interim Clinical Guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium* (juillet 2024, via le *site web du KCE*).
- Mébendazole
  - Traitement des infestations par des nématodes (vers ronds) tels que *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (syn. oxyure), *Trichuris trichiura* (trichocéphale), et *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostomes).[79 80]
  - Le mébendazole n'est pas efficace contre les infestations par des cestodes (*Taenia*) et n'est donc pas une option thérapeutique dans ce cas-là même si cette indication figure dans le RCP.[81 82 83]
- Niclosamide
  - A une place dans le traitement des infections intestinales causées par des cestodes, tels que *Taenia saginata* (ténia du bœuf).[81]
- Certains anthelminthiques nécessaires au traitement des helminthiases tropicales (échinococcose, schistosomiase, filariose) ne sont pas commercialisés en Belgique.
- En cas d'échec du traitement en première ligne d'une parasitose tropicale et de connaissances insuffisantes sur ce type de maladies, le patient peut être orienté vers un centre spécialisé (p.ex. l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses).

Indications (synthèse du RCP)

- Ivermectine: microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose, gale.
- Mébendazole: infections gastro-intestinales causées par des nématodes et des cestodes (mais voir la rubrique "Positionnement" concernant les cestodes).
- Niclosamide: infections intestinales causées par des cestodes, notamment du genre *Taenia*.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, myalgies et arthralgies, fatigue, hyperéosinophilie et troubles de la fonction hépatique.
- Très rare: encéphalite, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
- Ivermectine: exacerbation temporaire du prurit en cas de gale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'ivermectine orale pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal

d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des anthelminthiques sont les mêmes que pour les personnes plus jeunes (voir *rubrique "Précautions particulières"*).
- Les indications pour les anthelminthiques sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir *rubrique "Positionnement"*). Pour la prise en charge de la gale, *voir aussi 15.1.6*.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (l'ivermectine, le mébendazole et le niclosamide) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Ivermectine: en cas de gale, certains guidelines ainsi que la BAPCOC recommandent d'administrer une seconde dose au jour 8 (*voir Folia de juillet 2025*). Selon le RCP, une seconde dose n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif.
- Ivermectine: écraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans. Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- Mébendazole: en cas d'oxyurose (*Enterobius vermicularis*), le traitement médicamenteux ne détruit pas les œufs qui sont localisés en dehors du corps, p.ex. sous les ongles; il convient dès lors d'administrer encore 100 mg de mébendazole après deux semaines. En cas d'infestation récidivante, les personnes de l'entourage immédiat doivent aussi être traitées.
- Niclosamide: éviter la prise d'alcool pendant le traitement (risque d'effets indésirables gastro-intestinaux par augmentation de l'absorption). Les comprimés doivent être dissous dans de l'eau ou mâchés.
- Pour une élimination rapide et non segmentée des vers, un laxatif peut être utilisé 2 heures après la prise des comprimés.
- En cas de constipation chronique, il est indispensable de provoquer une défécation efficace avant le début du traitement et quotidiennement dans les jours qui suivent la prise.

11.3.2. Antipaludéens (médicaments contre la malaria)

Positionnement

- Parmi les espèces du genre *Plasmodium*, *Plasmodium falciparum* est la plus pathogène et l'espèce qui prédomine en Afrique subsaharienne. La résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludéens continue d'augmenter. La chimioprophylaxie réduit très fortement le risque de paludisme à *P. falciparum*, même les formes sévères, mais ne confère pas de protection complète.[84]
- Les accès de paludisme provoqués par *P. vivax, P. ovale et P. malariae* sont en général moins graves. La chimioprophylaxiecibleprincipalement *P. falciparum*. Elle protège contre les attaques primaires des différentes espèces, mais pas contre la formation des formes hépatiques quiescentes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*.[85]
- Une infection à *Plasmodium knowlesi* (Asie du Sud-Est) peut (rarement) provoquer des accès graves; le paludisme causé par cette espèce est très rare chez les voyageurs. On suppose que la chimioprophylaxie protège contre le paludisme causé par *P. knowlesi*, mais ceci est peu documenté.
- En cas de **fièvre au retour d'une zone à risque** (jusqu'à 3 mois après), il faut penser au paludisme[86] (même si une prophylaxie a été instaurée), et il est conseillé de réaliser un test de paludisme dès que possible.[87]
- Seules les grandes lignes de la prévention et du traitement du paludisme sont évoquées ici. Un service spécialisé, p.ex. l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses, peut informer sur la posologie à suivre pour le traitement. Nous vous renvoyons à l'outil de référence de de l'Institut de médecine tropicale, visant à informer sur la santé en voyage: *Wanda for doctors* > *Malaria* et *Wanda for doctors* > *Malaria tablets*.

11.3.2.1. Prévention du paludisme

Positionnement

- *Voir 11.3.2.* et *Wanda for doctors (Malaria)*.
- La prévention consiste toujours à prendre des mesures visant à réduire ou à supprimer le contact avec les anophèles (vêtements couvrants, moustiquaire, répulsifs après le coucher du soleil; concernant les répulsifs, *voir Folia de mai 2019*).
- La décision de compléter éventuellement ces mesures préventives du paludisme par une chimioprophylaxie et le choix du médicament se feront en fonction de chaque voyageur individuel (présence éventuelle de facteurs de risque de complications du paludisme; conditions de voyage éventuellement risquées), en tenant compte bien entendu de facteurs tels que le pays et la région de destination [voir *Wanda for doctors (Countries)*].[85]
- La doxycycline, (*voir 11.1.3.*), l'association atovaquone + proguanil et la méfloquine ont la prévention de la malaria dans le RCP. La doxycycline présente l'avantage de coûter moins cher que les autres médicaments préventifs et constitue une option en cas de voyage de dernière minute, mais elle présente comme inconvénients le fait de devoir être poursuivie jusqu'à 4 semaines après le retour, le risque de photodermatose et les précautions liées à la grossesse (voir *Wanda for doctors* > *Malaria tablets: doxycycline*). L'association atovaquone + proguanil coûte plus cher (inconvénient pour les voyages de longue durée) mais elle est bien tolérée et constitue également une option pour les voyages de dernière minute (voir *Wanda for doctors* > *Malaria tablets: atovaquone + proguanil*). La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves.[88] Le *Tableau 11b. dans 11.3.2.1.* indique la posologie et la durée du traitement des différents médicaments utilisés en prévention du paludisme. Voir aussi *Wanda for doctors* > *Malaria tablets*.

Grossesse et allaitement

- *Voir Folia de mai 2019*
- La chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes mérite une attention particulière. Un avis actualisé et individualisé peut être obtenu à l'Institut de Médecine Tropicale ou auprès des services de maladies infectieuses.
- **Grossesse**
  - Atovaquone + proguanil : l'utilisation de l'association atovaquone + proguanil est possible pendant la grossesse. Premier trimestre: pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant. Les données disponibles aux 2ème et 3ème trimestres sont très limitées, mais ne montrent pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant.
  - **La doxycycline est contre-indiquée pendant le 2e et le 3e trimestre de la grossesse**. L'utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.
  - Méfloquine: l'utilisation de méfloquine est possible pendant la grossesse. Les nombreuses données disponibles ne montrent pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant.
- Allaitement
  - L'utilisation par la mère d'une prophylaxie antipaludique médicamenteuse ne protège pas l'enfant allaité.
  - Atovaquone + proguanil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'association atovaquone + proguanil pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
  - La doxycycline peut être envisagée pendant une courte période (< 3 semaines) si elle est réellement nécessaire.
  - Méfloquine: l'utilisation de méfloquine est possible durant l'allaitement. Le passage dans le lait maternel est faible et aucun signal de toxicité chez le nourrisson n'a été rapporté, mais elle n'assure

pas de protection antipaludique à l'enfant.

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention du paludisme[a]

	Durée de traitement	Adulte	Enfant
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique [b]	1 compr. **par jour** (au cours du repas)	**par jour** (au cours du repas): • < 5 kg: non recommandé • 5-7 kg: ½ compr. Junior • 8-10 kg: ¾ compr. Junior • 11-20 kg: ¼ compr. pour adulte ou 1 compr. Junior • 21-30 kg: ½ compr. pour adulte ou 2 compr. Junior • 31-40 kg: ¾ compr. pour adulte ou 3 compr. Junior • > 40 kg: 1 compr. pour adulte
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	100 mg **par jour** en une prise **(contre-indiqué le 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; emploi pendant le 1er trimestre seulement pour raison impérieuse)**	• < 8 ans: contre-indiqué • ⩾ 8 ans: 2 mg/kg (max. 100 mg) **par jour** en une prise • enfant > 45 kg: 100 mg par jour en une prise
Méfloquine[c, d]	à partir de 2 à 4 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique[e]	250 mg **par semaine** en une prise	5 mg/kg **par semaine** en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam® ou diviser le comprimé): • < 5 kg: non recommandé • 5-20 kg: 1/4 compr.; • 21-30 kg: 1/2 compr.; • 31-45 kg: 3/4 compr.; • > 45 kg: 1 compr.

[a] Pour la carte mondiale du paludisme de 2025, voir *Wanda for doctors (Malaria – World map)*.

[b] Si la prise de l'association atovaquone + proguanil ne débute que durant le séjour dans une région où la malaria est endémique ou si la prise a été interrompue, il convient de continuer à la prendre jusqu'à 4 semaines (et non pas 7 jours) après avoir quitté la région endémique.

[c] Résistance importante dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est.

[d] Concernant les effets indésirables, il est obligatoire, depuis 2014, de transmettre une "*carte de surveillance du patient*" à tout patient prenant de la méfloquine. Sur cette carte figurent aussi les coordonnées du médecin, utiles en cas d'effets indésirables.

[e] Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 2 à 4 semaines n'est plus possible, le traitement doit quand même être débuté le plus rapidement possible. Chez les voyageurs ayant déjà pris de la méfloquine sans problème, un schéma thérapeutique accéléré peut être instauré si nécessaire 1 comprimé par jour pendant les trois jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

11.3.2.1.1. Association atovaquone + proguanil

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- L'association atovaquone + proguanil peut être utilisée partout en chimioprophylaxie, même dans les régions qui connaissent une résistance à la chloroquine ou à la méfloquine.[85]

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Rash, perte de cheveux et ulcérations buccales: rare.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.3.2.1.*
- Grossesse
  - L'utilisation de l'association atovaquone + proguanil est possible pendant la grossesse. Premier trimestre: pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant. Les données disponibles aux 2ème et 3ème trimestres sont très limitées, mais ne montrent pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant.
- Allaitement
  - Il n'y a pas de données sur l'association atovaquone + proguanil; selon certaines sources, l'association ne peut être utilisée que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus.

Interactions

- Le proguanil est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Atovaquone + proguanil: à prendre avec de la nourriture ou une boisson lactée pour obtenir une bonne absorption.

11.3.2.1.2. Méfloquine

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- La méfloquine a la prévention de la malaria comme indication dans le RCP, mais est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves.[88] Une résistance importante est observée dans certaines régions, notamment en Asie du Sud-est [voir *Wanda for doctors (Malaria)*].

Contre-indications

- Epilepsie, troubles psychiques ou antécédents de dépression, de troubles anxieux ou de psychose.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, palpitations, céphalées, vertiges, acouphènes.
- Troubles psychiques (insomnie, cauchemars, anxiété allant jusqu'à de la confusion et des hallucinations). Pour les détecter, il est recommandé, particulièrement lors d'une première utilisation, de débuter la prise de méfloquine au moins 2 semaines avant le départ, de préférence 3 semaines.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - L'utilisation de méfloquine est possible durant l'allaitement. Le passage dans le lait maternel est faible et aucun signal de toxicité chez le nourrisson n'a été rapporté, mais elle n'assure pas de protection antipaludique à l'enfant.

Interactions

- La méfloquine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas d'arythmies.
- Depuis 2014, une "*carte de surveillance du patient*" doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Cette *carte de surveillance* contient également les coordonnées du médecin traitant, utiles en cas d'effets indésirables.

11.3.2.1.3. Doxycycline

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- La doxycycline a pour indication la chimioprophylaxie dans le RCP. Le site wanda.be accorde aussi une place à la doxycycline dans la chimioprophylaxie.[89] Pour les longs voyages, la doxycycline est moins chère que les alternatives (atovaquone+proguanil et méfloquine), mais il faut tenir compte du risque de phototoxicité. Les spécialités de doxycycline sont reprises au point *11.1.3.*

Contre-indications

- **Deuxième et troisième trimestre de la grossesse.**

Effets indésirables

- *Voir 11.1.3.* (entre autres phototoxicité).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - **La doxycycline est contre-indiquée pendant le 2e et le 3e trimestre de la grossesse.** L'utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en

l'absence d'alternative.

- Allaitement
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - La doxycycline peut être envisagée pendant une courte période (< 3 semaines) si elle est réellement nécessaire.

Posologie

- *Voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.*

11.3.2.2. Traitement du paludisme

Positionnement

- *Voir aussi 11.3.2.*. Pour tout traitement antipaludique, l'avis d'un service spécialisé est nécessaire, par exemple l'Institut de Médecine Tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- Pour le traitement du paludisme, les associations artéméther + luméfantrine ou atovaquone + proguanil (*voir 11.3.2.1.1.*) ou la quinine (jamais en monothérapie) peuvent être utilisées.[90] La méfloquine, en raison de ses effets indésirables fréquents et de la résistance croissante de *Plasmodium falciparum*, n'est utilisée dans le traitement du paludisme qu'en l'absence d'autres options.[90]
- L'association fixe artéméther + luméfantrine est un traitement bien documenté dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et autres espèces de *Plasmodium*.[91] Cette association n'est pas adaptée à la prévention du paludisme.[89] L'association atovaquone + proguanil est une bonne alternative si le médicament susmentionné n'est pas disponible ou est contre-indiqué.[91]
- Le traitement du paludisme sévère est une urgence et nécessite un traitement en milieu hospitalier.

Contre-indications

- *Voir 11.3.2.1.*
- Artéméther + luméfantrine et pipéraquine + arténimol (syn. dihydroartémisinine): facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.3.2.1.*
- Dérivés de l'artémisinine: troubles digestifs et neurologiques.
- **L'association artéméther + luméfantrine: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - Le traitement du paludisme chez une femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente et l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- Allaitement
  - *Voir 11.3.2.1.*
  - Il est nécessaire de demander l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.

Interactions

- Les associations artéméther + luméfantrine et pipéraquine + arténimol (syn. dihydroartémisinine): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

- L'artéméther est un substrat du CYP2B6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.3.3. Dérivés du nitro-imidazole

Ce chapitre concerne le métronidazole et l'ornidazole.
Pour le métronidazole par voie vaginale, *voir 6.1.2.*
Pour le métronidazole à usage dermatologique, *voir 15.7.*
Pour l'association fixe métronidazole + bismuth + tétracycline pour l'éradication de l'H. pylori, *voir 3.1.3.*

Positionnement

- Le métronidazole et l'ornidazole sont surtout utilisés comme antiprotozoaires contre *Giardia intestinalis* (*lamblia*)[92 93] et contre *Trichomonas vaginalis* (contre lequel le partenaire doit aussi être traité[94]) (BAPCOC).
- Le métronidazole est actif contre *Gardnerella vaginalis* dans la vaginose bactérienne (*voir 6.1.2.*).
- Le métronidazole et l'ornidazole sont aussi utilisés comme antiprotozoaires, contre *Entamoeba histolytica* (traitement de courte durée en cas de dysenterie amibienne, traitement de plus longue durée en cas d'abcès amibien hépatique, toujours suivi d'un traitement par la paromomycine, un amoebicide de contact, *voir 11.1.9.*).[95]
- Le métronidazole et l'ornidazole sont aussi actifs contre les germes anaérobies stricts (y compris *Bacteroides fragilis*). La forme intraveineuse a pour indication dans le RCP les infections (possiblement) à germes anaérobies.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie du métronidazole)
    - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
    - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: métronidazole, toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
    - Vulvo-vaginite aiguë: vaginose bactérienne: le métronidazole *per os* constitue l'une des options (*voir 6.1.2.*).
    - Vulvo-vaginite aiguë due à *Trichomonals vaginalis* (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire): métronidazole *per os*.
  - Éradication d'*Helicobacter pylori*: le métronidazole fait partie des schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
  - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): métronidazole, en combinaison avec la doxycycline.
  - Diverticulite: chez les adultes, si des antibiotiques sont indiqués et en cas d'allergie à la pénicilline, métronidazole associé à la ciprofloxacine.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Le métronidazole par voie orale est parfois utilisé dans le traitement des formes moins graves de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*, notamment chez des patients non hospitalisés, par exemple dans les maisons de repos et de soins. Son taux de guérison est probablement inférieur à celui de la vancomycine (*voir 11.1.10.*).[69 96] La vancomycine par voie orale (*voir 11.1.10.*) et la fidaxomycine (*voir 11.1.11.5.*) sont utilisées dans les formes sévères de colite pseudo-membraneuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Métronidazole: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Ornidazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant

la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes mais limitées. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant sur base de nos sources.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la vaginose bactérienne est le même que chez les patients plus jeunes (*voir aussi 6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, le traitement antimicrobien pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* est le même que chez les patients plus jeunes (*voir aussi 3.1.*).
- Les personnes âgées (≥65 ans) présentent un risque plus élevé d'infections à *Clostridioides difficile*, mais la prise en charge est la même que chez les personnes plus jeunes (voir *rubrique "Positionnement"*). Le métronidazole par voie orale est parfois utilisé dans les formes moins sévères de colite pseudo-membraneuse due à Clostridioides difficile chez les patients non hospitalisés, comme dans les maisons de repos et de soins.
- Le sigle 80+ à côté du métronidazole par voie orale indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Effets indésirables

- Nausées, céphalées, vertiges.
- Goût métallique.
- Colite pseudo-membraneuse: très rare.
- Neuropathie périphérique après un usage prolongé: rare.
- Vertiges rotatoires, troubles de la marche, confusion, idées noires, encéphalopathie (rare à très rare).
- Troubles hépatiques (très rare).

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool. La consommation d'alcool est à éviter, par principe de précaution, pendant le traitement avec du métronidazole et, a minima, le jour suivant l'arrêt du traitement.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

11.3.4. Atovaquone et pentamidine

Ce chapitre aborde l'atovaquone et la pentamidine.
Pour l'association fixe atovaquone + proguanil, *voir 11.3.2.1.1.*

Positionnement

- L'atovaquone et la pentamidine sont utilisés dans la prévention (pentamidine en aérosol) et dans le traitement (atovaquone par voie orale et pentamidine en intraveineux ou intramusculaire) de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (appelé antérieurement *Pneumocystis carinii*) en cas de résistance ou de contre-indication au co-trimoxazole.[97 98]
- L'atovaquone est utilisée en association au proguanil dans la prévention et le traitement du paludisme (*voir 11.3.2.*).
- L'atovaquone est parfois utilisée dans l'encéphalite toxoplasmique (*Toxoplasma gondii*) chez les patients infectés par le VIH (*off-label*).[99]
- La pentamidine est utilisée dans certaines formes de maladie du sommeil et dans la leishmaniose (*off-label*).[100]

Indications (synthèse du RCP)

- Atovaquone: traitement aigu des formes légères à modérées de pneumonie à Pneumocystis.
- Pentamidine: traitement aigu de la pneumonie à Pneumocystis.

Contre-indications

- Pentamidine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Atovaquone: nausées, rash.
- **Pentamidine: allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*), pancréatite, hyperglycémie et hypoglycémie, néphrotoxicité, hypocalcémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Atovaquone et pentamidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu de données disponibles).

Interactions

- Pentamidine
  - Risque accru d'hypocalcémie en cas d'association au foscarnet.
  - Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
  - La pentamidine est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.3.5. Pyriméthamine

Positionnement

- La pyriméthamine associée à un sulfamidé, est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose symptomatique (RCP), également pendant la grossesse (> 18 semaines).[38] L'administration d'acide folinique à raison de 10-20 mg par jour est recommandée pendant le traitement afin de réduire le risque de dépression médullaire[101 38] ; l'acide folique ne réduit pas ce risque.
- La pyriméthamine n'a plus de place dans la prévention du paludisme.[85]

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'y a pas suffisamment de données sur la sécurité d'emploi de la pyriméthamine pendant la grossesse. L'utilisation pendant le 1er trimestre est contre-indiquée selon le RCP. La vaste expérience acquise sur le terrain ne fait état d'aucun effet indésirable à ce jour. La pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique et doit toujours être associée à l'acide folinique (voir positionnement).
- Allaitement
  - La pyriméthamine ne peut être utilisée lors de l'allaitement que dans des cas particuliers. À ce jour, aucun effet indésirable n'a été signalé chez les nourrissons, mais l'expérience est limitée. En cas de nécessité absolue, ils peuvent être utilisés pendant l'allaitement. La pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique et doit toujours être associée à l'acide folinique (voir positionnement).

Effets indésirables

- Dépression médullaire.

11.4. Antiviraux

11.4.1. Médicaments contre les virus herpétiques

Ce chapitre concerne l'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir, ainsi que le foscarnet.
Pour l'aciclovir à usage dermatologique et ophtalmique, voir respectivement *15.1.4. et 16.1.4.*
Pour les agents topiques penciclovir et docosanol, *voir 15.1.4.*

Positionnement

- L'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, sont actifs contre les virus herpès simplex de type I et II, et contre le virus varicella-zoster. Ils ont la même efficacité dans le traitement des affections provoquées par ces virus; le valaciclovir a une meilleure biodisponibilité.
- **Varicelle**
  - L'aciclovir et le valaciclovir ne sont utilisés qu'en cas de risque élevé de complications (encéphalite, pneumonie), en particulier chez les personnes immunodéprimées.[102]
- **Herpès zoster (zona)**
  - L'aciclovir et le valaciclovir n'ont pas d'effet sur la douleur pendant la phase éruptive, ni en cas d'administration dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées. L'administration dans les 72 heures a toutefois un effet limité sur la douleur des premières semaines qui suivent la disparition des lésions cutanées, et peut-être sur la durée de la névralgie postherpétique.[103] [104] [105] [106] Un traitement antiviral est surtout recommandé chez les personnes > 50 ans. Il est fortement recommandé chez les personnes immunodéprimées, avec éventuellement de l'aciclovir par voie intraveineuse.[107] En cas de zona ophtalmique, un traitement systémique est indispensable.[108]
  - La vaccination contre le zona peut être envisagée chez les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur. Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), qui deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona (*voir 12.1.1.10.* et le *rapport du KCE*).
- **Herpès simplex**
  - Les antiviraux (acicivlor, valaciclovir) n'éradiquent pas le virus, une réactivation ultérieure est possible.
  - **Herpès labial:**
    - Un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir au moment de l'accès aigu n'a qu'un effet limité.[107] Il n'y a pratiquement aucune différence d'effet entre le traitement local (*voir 15.1.4.*) ou oral.[107]
    - Le traitement préventif chronique a une place très limitée: seul le traitement oral a un effet limité, aucun effet n'a été démontré avec le traitement local. Le traitement préventif chronique se justifie surtout chez les personnes immunodéprimées.[107]
  - **Herpès génital**
    - Les indications d'un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir dans l'herpès génital sont une primo-infection et des récurrences gênantes.[107]
    - Le traitement au moment de l'accès aigu réduit la durée et la gravité des symptômes et limite l'excrétion virale, mais son effet est limité[107], même lorsqu'il est instauré très tôt.
    - En cas d'herpès génital grave et récurrent, on peut opter pour un traitement préventif chronique

par voie orale.[107]
    - Le traitement local ne se justifie pas, en raison du manque de preuves d'efficacité.[109]
- **Infections à cytomégalovirus (CMV) (***voir 11.4.7.***)**:
    - Outre son indication dans les infections sévères à Herpès simplex, le foscarnet a aussi pour indication les infections à CMV, selon le RCP. Compte tenu de sa toxicité, le foscarnet est réservé au traitement des infections sévères à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV).[110]
    - Le valaciclovir est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV après une transplantation d'organe solide chez l'adulte et l'adolescent. Le valaciclovir est en outre utilisé off-label chez les femmes enceintes présentant une infection à CMV primaire, une utilisation qui s'appuie sur plusieurs études (*voir 11.4.6.*).
    - Le ganciclovir et le valganciclovir (*voir 11.4.6.*) sont indiqués dans le RCP pour le traitement des infections graves à CMV (par exemple, atteinte d'organes par le CMV) chez les patients immunodéprimés. Le ganciclovir et le valganciclovir sont également utilisés off-label, sur la base d'études cliniques, chez les nouveau-nés atteints d'une infection congénitale à CMV.[110]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
    - Varicelle: un traitement antiviral est rarement indiqué.
    - Herpès zoster (zona): valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*: en particulier chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique.
    - Herpès simplex
        - Herpès labial:
            - Traitement: les antiviraux ont une place limitée. Le traitement local (choix: aciclovir, *voir 15.1.4.*) est préféré au traitement *per os* (choix: valaciclovir).
            - Prévention de récidives: à n'envisager que chez les patients immunodéprimés ou présentant des récidives très fréquentes et sévères. Le choix se porte alors sur le valaciclovir *per os*.
        - Herpès génital: choix: valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*.
            - Traitement: à instaurer systématiquement en cas de primo-infection, et à envisager, en fonction de la gravité des symptômes, en cas de récidives.
            - Prévention des récidives: en cas de récidives très fréquentes (au moins 6 par an), un traitement prophylactique à long terme est possible (seul l'aciclovir est remboursé dans ce cas-là, à partir de 6 récidives par an).
            - Chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés, il est recommandé de se concerter avec un spécialiste.

Effets indésirables

- Aciclovir et valaciclovir
    - Troubles gastro-intestinaux.
    - Effets centraux (céphalées, confusion, convulsions, ...).
    - Détérioration de la fonction rénale, surtout si la fonction rénale est déjà réduite, en cas de déshydratation, d'utilisation de doses élevées ou d'injection rapide.
    - En cas d'administration intraveineuse: réactions au site d'injection pouvant être graves en cas d'extravasation.
- Foscarnet: effets indésirables graves, entre autres néphrotoxicité, troubles hématologiques; foscarnet: aussi hypocalcémie aiguë.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
    - Les infections herpétiques, dont les infections à cytomégalovirus (CMV), en période de grossesse, peuvent entraîner des séquelles (graves) chez l'enfant. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement en tenant compte du risque lié à la maladie.
    - Aciclovir: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de

signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
    - Foscarnet: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
    - Valaciclovir: on dispose de moins d'expérience avec le valaciclovir qu'avec l'aciclovir. C'est pourquoi le traitement par aciclovir est préférable pendant la grossesse.
- Allaitement
    - Aciclovir et valaciclovir : les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant selon nos sources.
    - Foscarnet: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi des médicaments contre les virus herpétiques sont les mêmes que pour les patients plus jeunes, mais certaines sont d'autant plus importantes chez le patient âgé.
    - C'est le cas du risque de détérioration de la fonction rénale.
    - Les antiviraux de cette classe nécessitent une attention particulière en cas d'insuffisance rénale modérée/sévère, plus fréquente chez les patients âgés (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients âgés, le traitement antiviral du zona, y compris le zona ophtalmique, est le même que chez les patients plus jeunes (voir *rubrique "Positionnement"*).
- Le sigle 80+ au niveau du valaciclovir indique qu'il fait partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Brivudine: augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil, **pouvant aller jusqu'à des réactions fatales**.
- Foscarnet: risque accru d'hypocalcémie en cas d'association à la pentamidine.

Précautions particulières

- Aciclovir et valaciclovir: en raison du risque de détérioration de la fonction rénale, utiliser avec prudence et réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Surveiller les effets indésirables neurologiques chez les personnes âgées et les patients dont la fonction rénale est déjà altérée. Assurer un apport hydrique adéquat lors de l'administration de doses élevées et d'administration par voie parentérale.

11.4.2. Médicaments contre l'influenza

Positionnement

- L'oséltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase, une glycoprotéine présente à la surface des virus influenza A et B. Il empêche ainsi la libération des particules virales des cellules infectées.
- Il a une place très limitée dans la prise en charge de la grippe et ne remplace en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque (*voir 12.1.1.5.*) (*voir BAPCOC 2022: 11.5.2.9.*). La surveillance du risque de résistance est importante.
- **Traitement de la grippe:** L'oséltamivir réduit la durée des symptômes de la grippe d'un jour tout au plus, chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes[111] . Ce bénéfice doit être mis en balance avec les effets indésirables possibles. L'oséltamivir n'a aucun effet bénéfique prouvé sur les complications graves de la grippe telles que pneumonie et hospitalisation, ou sur la mortalité.[112] [111] Le guide de la BAPCOC estime que l'oséltamivir peut être envisagé chez les patients à risque très élevé d'évolution sévère.
- **Prévention de la grippe après exposition ("prophylaxie post-exposition"):** selon la BAPCOC, cela peut être

envisagé chez les patients à risque très élevé d'évolution sévère.

- **Prévention de la grippe en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition").** D'après le guideline belge sur la prévention de l'influenza en médecine générale (*WOREL*), l'oséltamivir n'a pas de place en prophylaxie pré-exposition [*voir aussi Folia d'août 2019*].[113] Pour être efficace en prophylaxie, l'oséltamivir doit être pris pendant toute la période de l'épidémie, avec le risque d'effets indésirables et le coût que cela comporte. En outre, cet usage prolongé d'oséltamivir peut favoriser le développement de résistance.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Influenza: un traitement antiviral est rarement indiqué. Médicaments antiviraux administrés aux enfants et aux adultes n'ont pas d'effet clinique pertinent sur la survenue de complications, ni sur la durée ou la gravité des symptômes. Pour des sous-populations spécifiques présentant un risque très élevé d'évolution sévère, un traitement ou une prophylaxie post-exposition peuvent être envisagés si le patient prend contact peu après l'apparition des symptômes ou peu après avoir été en contact avec une personne infectée. Dans ce contexte, il convient de discuter des avantages avec les effets indésirables et le coût.

Indications (synthèse du RCP)

- Oséltamivir:
  - traitement des infections par les virus influenza A et B (tout âge);
  - prévention d'une infection grippale après exposition ("prophylaxie post-exposition", à partir de l'âge de 1 an);
  - prévention d'une infection en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition", à partir de l'âge de 1 an).

Effets indésirables

- Fréquents: nausées, diarrhée, bronchite et céphalées.
- Douleurs abdominales, insomnie, vertiges; rarement rash et réactions allergiques; en particulier chez les jeunes, des effets neuropsychiatriques (tels que convulsions, confusion, agitation, hallucination) ont été rapportés.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement
  - Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes. Il n'y a pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.

Patients âgés

- Les précautions d'emploi sont les mêmes que pour les patients plus jeunes.

Interactions

- L'oséltamivir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3. Médicaments contre le VRS

Positionnement

- Le palivizumab et le nirsévimab sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le virus respiratoire syncytial (VRS).
- **Nirsévimab**
  - Le **nirsévimab** est utilisé en prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par

le VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de VRS. Chez les enfants à haut risque (notamment enfants immunodéficients, enfants présentant des anomalies congénitales des voies respiratoires), le nirsévimab peut aussi être administré au cours de la 2ème saison de VRS. Une seule administration de nirsévimab est recommandée par saison. (RCP).
    - Des études randomisées menées chez des enfants en bonne santé montrent que le nirsévimab est efficace, tant chez les nourrissons prématurés que les nourrissons nés à terme, pour prévenir l'infection par le VRS (efficacité de 75%, NST de 19) et l'hospitalisation due à une infection par le VRS (efficacité de 79%, NST de 47). *Voir Folia d'août 2024*.
    - Chez les enfants à haut risque, le nirsévimab a une pharmacocinétique et un profil de sécurité comparables à ceux observés chez les enfants en bonne santé, mais son efficacité clinique est très peu documentée dans ce groupe. L'impact d'une diminution plus rapide des concentrations plasmatiques chez certains enfants immunodéficients fait l'objet d'un suivi par l'EMA. [*Voir Folia de septembre 2025*].
    - L'efficacité du nirsévimab n'a pas été comparée directement à celle du palivizumab.
- **Palivizumab**
    - Le **palivizumab** est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez les prématurés et les enfants de moins de 2 ans à haut risque (détresse respiratoire chronique, cardiopathie congénitale grave)[114] , pendant les périodes à risque d'infections à VRS (première dose de préférence avant le début de la saison de VRS (RCP), ensuite une fois par mois; maximum 5 doses).
- Il existe deux stratégies pour protéger le nourrisson contre le VRS: vacciner contre le VRS, avec le vaccin Abrysvo (*voir 12.1.1.18.*) les femmes dont l'accouchement est prévu entre début septembre et fin mars, ou administrer du nirsévimab au jeune nourrisson. Selon l'Avis (9760) du CSS , il est possible de choisir entre l'une de ces deux stratégies chez la plupart des nourrissons (voir rubrique "Avis du Conseil supérieur de la santé").

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Il existe deux stratégies de **protection du nourrisson contre le VRS:**
    - Vacciner contre le VRS, avec le vaccin Abrysvo®, les femmes dont l'accouchement est prévu entre début septembre et fin mars (*voir 12.1.1.18.*).
    - Administrer du nirsévimab au jeune nourrisson.
- Selon l'*Avis (9760, 2023)* du CSS, l'une ou l'autre stratégie peut être choisie chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées. Le CSS recommande également de remplacer le palivizumab par le nirsévimab chez les enfants à haut risque. Ce n'est que chez les enfants présentant un risque élevé persistant de maladie grave due au VRS que le nirsévimab peut également être administré à l'approche de leur deuxième saison de VRS.

Indications (synthèse du RCP)

- Nirsevimab:
    - prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus VRS
        - chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison de VRS
        - chez les enfants, jusqu'à l'âge de 24 mois, qui présentent un risque élevé persistant de maladie grave due au VRS: également au cours de leur deuxième saison de VRS.
- Palivizumab:
    - prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus VRS chez les enfants à haut risque âgés de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Fréquent: nausées, diarrhée, bronchite, céphalées.

- Nirsévimab: parfois: éruption cutanée, fièvre et réactions au site d'injection; réactions d'hypersensibilité (fréquence inconnue).
- Palivizumab: fièvre, réactions au site d'injection, nervosité, rash; rarement: réactions allergiques.

Interactions

- Inconnu.

11.4.4. Antirétroviraux contre le VIH

Ce chapitre reprend des inhibiteurs de la transcriptase inverse (inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléotidiques et inhibiteurs non nucléosidiques), des inhibiteurs de la protéase virale, des inhibiteurs d'entrée, des inhibiteurs d'intégrase, des inhibiteurs d'attachement et des inhibiteurs sélectifs de la fonction capside du VIH.

Positionnement

- **Traitement de l'infection par le VIH**
  - Etant donné que le virus VIH devient rapidement résistant en cas de monothérapie, ces médicaments sont toujours débutés en association. Une observance rigoureuse du traitement est indispensable pour limiter l'apparition de résistances.[115]
  - Classiquement, le traitement comprend trois antirétroviraux, généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur d'intégrase, ou parfois un inhibiteur de la protéase virale ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (cART: *combination AntiRetroviral Therapy*). Quelques bithérapies spécifiques, telles que la bithérapie dolutégravir/lamivudine, ont également été autorisées pour le traitement initial de certains patients.[116] En cas de résistance, il convient de rechercher l'association optimale de plusieurs principes actifs.[115]
  - Un traitement adéquat permet de bloquer la réplication virale, de rétablir l'immunité, de diminuer fortement les infections opportunistes, d'offrir une meilleure espérance de vie et de diminuer fortement la transmission, mais il n'entraîne pas l'éradication du virus.[117] [11]
  - Les associations d'antiviraux permettant une seule prise journalière améliorent l'observance du traitement. Il existe des antiviraux qui peuvent être administrés par voie intramusculaire tous les deux mois, en traitement d'entretien [*voir Folia d'octobre 2021*].
- **Prévention de l'infection par le VIH**
  - Chez les personnes à haut risque d'infection par le VIH, la prise préventive d'inhibiteurs du VIH (en particulier Truvada®), à savoir la "prophylaxie pré-exposition (PrEP)", est à envisager, en plus des autres mesures de précaution (utilisation de préservatifs, tests VIH réguliers).[118] La PrEP est remboursée à certaines conditions (voir *INAMI*).
- **Exposition accidentelle à du sang ou à des fluides corporels contaminés par le virus VIH**
  - Un traitement prophylactique est recommandé en cas d'exposition accidentelle au VIH (p.ex. piqûre accidentelle, rapport sexuel); il doit être adapté en fonction du risque de contamination. Le traitement prophylactique doit être instauré dans les 72 heures suivant l'exposition, en concertation avec un centre spécialisé.[119]
- Un certain nombre d'antirétroviraux sont aussi utilisés dans des infections chroniques qui ne sont pas dues à des rétrovirus (telle l'hépatite B chronique, *voir 11.4.5.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH diminue fortement le risque d'infection chez le fœtus.
  - Les femmes enceintes séropositives au VIH doivent être traitées par des spécialistes du VIH dans des centres spécialisés.

- Dolutégravir: certaines données indiquent un risque accru d'anomalies du tube neural; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse est déconseillée.
- Allaitement:
  - En particulier dans les pays occidentaux, l'allaitement est en principe déconseillé aux femmes infectées par le virus VIH, en raison du risque de transmission du VIH, même lorsque la femme est sous traitement. En cas de charge virale indétectable, le risque de transmission est considéré comme faible.

Interactions

- **Des interactions importantes ont été décrites, aussi bien entre les différents antirétroviraux qu'entre les antirétroviraux et d'autres médicaments, notamment les antagonistes de la vitamine K (diminution ou augmentation de l'effet). Il est nécessaire de consulter des sources d'informations détaillées**, voir p.ex.*www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*

11.4.4.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ce chapitre reprend des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

11.4.4.1.1. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous la forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). La prodrogue ténofovir est utilisée dans l'hépatite B chronique active (*voir 11.4.5.*) et dans certaines associations fixes contre le HIV (*voir 11.4.4.7.*): ces prodrogues sont abordées dans le chapitre *11.4.5.* Les associations fixes contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil sont mentionnées dans les chapitres *11.4.4.1.4.* et *11.4.4.7.*

11.4.4.1.2. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne l'abacavir (ABC), la didanosine (DDI), l'emtricitabine (FTC), l'entécavir, la lamivudine (3TC), la stavudine (D4T) et la zidovudine (AZT). Il n'existe plus de spécialité à base de didanosine ou de stavudine.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.[115]
- La lamivudine est utilisée dans les infections par le VIH, et aussi (sous un autre nom de spécialité) chez les patients atteints d'une hépatite B chronique active (*voir 11.4.5.*).
- L'entécavir est utilisé uniquement dans l'hépatite B chronique active (*voir 11.4.5.*).

Contre-indications

- Abacavir: porteurs de l'allèle HLA B5701.
- Zidovudine: neutropénie, anémie; nouveau-nés présentant une forme sévère d'hyperbilirubinémie ou une augmentation des transaminases (RCP).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires.
- Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperuricémie).
- Hépatotoxicité, pancréatite.

- Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).
- Rash.
- Abacavir: aussi réactions d'hypersensibilité graves telles que syndrome DRESS (en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5701, *voir Folia de mai 2021*). Le RCP recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant de commencer un traitement (situation au 01/10/22).
- Zidovudine: aussi acidose lactique, lipodystrophie.

Interactions

- Voir *www.hiv-druginteractions.org*
- L'emtricitabine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.4.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne la doravirine, l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine et la rilpivirine.
La rilpivirine est également disponible sous forme injectable à administrer par voie intramusculaire. Elle est co-administrée avec le cabotégravir (*voir 11.4.4.4.*).
L'éfavirenz n'est plus disponible depuis juillet 2024.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.[115]

Contre-indications

- Éfavirenz, névirapine et les associations qui contiennent ces substances: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rilpivirine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Effets centraux: p.ex. céphalées, vertiges, sédation, insomnie, cauchemars et réactions psychotiques (surtout avec l'éfavirenz).
- Rash parfois grave (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles hématologiques.
- Hépatite, pancréatite.
- Troubles du métabolisme lipidique et glucidique.
- Rilpivirine: un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, ne peut être exclu (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- **Avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées**, voir p.ex.*www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rilpivirine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Rilpivirine: diminution des concentrations plasmatiques en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons (en raison de l'augmentation du pH gastrique).
- La doravirine et la rilpivirine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- L'éfavirenz est un substrat du CYP2B6, et un inducteur du CYP2B6, CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'étravirine est un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La névirapine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Éfavirenz, étravirine et névirapine : une interaction importante résultant de leur effet inducteur du CYP3A4 est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

11.4.4.1.4. Associations de plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Associations contenant de l'éfavirenz ou de la névirapine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Celles des différents constituants.

11.4.4.2. Inhibiteurs de la protéase virale

Ce chapitre concerne l'atazanavir, le darunavir, le fosamprénavir (prodrogue de l'amprénavir), le lopinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Ces médicaments sont le plus souvent utilisés en association à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.[115]
- Le ritonavir n'est pas utilisé en monothérapie[115] ; vu qu'il entraîne une forte inhibition du CYP3A4, il est utilisé à faibles doses en association à d'autres inhibiteurs de la protéase virale pour augmenter leur concentration plasmatique; le lopinavir n'est disponible qu'en association fixe avec le ritonavir.
- Le cobicistat n'exerce pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir et du darunavir.

Contre-indications

- Atazanavir et lopinavir: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Atazanavir, darunavir et les associations contenant ces substances: insuffisance hépatique (sévère) (RCP).

Effets indésirables

- Surtout pour l'atazanavir et le lopinavir, **l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de**

pointes n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Effets indésirables métaboliques tels que, hyperglycémie, dyslipidémie et lipodystrophie chez les patients traités par plusieurs antirétroviraux; les inhibiteurs de la protéase virale semblent surtout en cause.
- Atazanavir: augmentation de la bilirubine et des amylases, lithiase rénale.
- Darunavir: diarrhée, vomissements, rash.
- Lopinavir: vomissements, diarrhée.
- Ritonavir: paresthésies périorales et périphériques, diarrhée et altération du goût.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- **Avec les inhibiteurs de la protéase, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées**, voir p.ex. *www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*.
- Diminution ou augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Surtout avec l'atazanavir et le lopinavir: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4 qui augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir et du darunavir (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Atazanavir: forte diminution de leurs concentrations plasmatiques en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique; un intervalle de quelques heures est indiqué en cas d'utilisation d'antiacides et l'utilisation concomitante d'IPP est déconseillée.
- Les inhibiteurs de la protéase virale sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4; l'atazanavir est en outre un substrat de la P-gp; le ritonavir est en outre un inhibiteur du CYP2D6, un inducteur du CYP1A2, CYP2B6 et du CYP2C9, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Certains inhibiteurs de la protéase virale (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) sont des inhibiteurs des transporteurs OATP et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des statines.
- Le ritonavir, par induction de la glucuronoconjugaison, peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et du contraceptif d'urgence oral au lévonorgestrel [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

11.4.4.3. Inhibiteurs d'entrée

Il s'agit du maraviroc qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule par antagonisme du récepteur membranaire CCR-5.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Le maraviroc est utilisé en association à d'autres antirétroviraux. Il convient d'évaluer auparavant le tropisme viral et de vérifier qu'il s'agit bien du VIH-1 à tropisme CCR5 (*voir EMA*).[120]

Contre-indications

- VIH-1 à tropisme CXCR4 ou virus à tropisme double/mixte.
- Allergie aux cacahuètes et au soja.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, paresthésies.

- Hépatotoxicité.
- Rash.
- Dépression médullaire: anémie, granulocytopénie, pancytopénie.
- Infections: pneumonie, candidose oesophagienne.
- Insuffisance rénale, protéinurie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir p.ex. *www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.4.4. Inhibiteurs d'intégrase

Le bictégravir, le cabotégravir, le dolutégravir, l'elvitégravir et le raltégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase, une enzyme virale permettant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN humain. Le bictégravir et l'elvitégravir ne sont disponibles que sous forme d'associations fixes (*voir 11.4.4.7.*).
Le cabotégravir est aussi disponible en préparation pour administration intramusculaire. Il est co-administré avec la rilpivirine (*voir 11.4.4.1.3.*).

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Les inhibiteurs d'intégrase sont utilisés en association à d'autres antirétroviraux.[115]

Effets indésirables

- Vertiges, fatigue, céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques.
- Rash.
- Suspicion de troubles psychiques (insomnie, cauchemars, dépression).
- Cabotégravir: aussi réactions au site d'injection et fièvre.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*
- Dolutégravir: suspicion d'un **risque accru d'anomalies du tube neural**; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Forte diminution de l'absorption par les antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium. L'absorption de certains antiviraux de ce groupe peut également être fortement réduite par des préparations à base de calcium et de fer. Si la combinaison est inévitable, prendre l'antiviral 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides, de calcium ou de fer. Voir le RCP pour plus de détails.
- Diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à la rifampicine, bien que le raltégravir ne soit pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.
- Augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique.
- Augmentation de la concentration plasmatique de la metformine en cas d'association avec le dolutégravir.
- Le dolutégravir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- Le raltégravir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.4.5. Inhibiteurs de l'attachement

Ce chapitre concerne le fostemsavir, une prodrogue du temsavir.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Le fostemsavir, en association avec d'autres antirétroviraux, peut être une option chez les patients avec une infection au VIH-1 résistante aux autres traitements.[115]

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée: fréquent.
- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

11.4.4.6. Inhibiteurs sélectifs de la fonction capside du VIH

Ce chapitre reprend le lénacapavir qui inhibe la réplication du VIH-1 en interférant avec entre autres l'assemblage et la libération du virus et la formation du noyau de la capside.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Le lénacapavir est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement du VIH-1 multirésistant chez l'adulte (synthèse du RCP).

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection: fréquent.
- Nausées: fréquent.
- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (fréquence indéterminée).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- Le lénacapavir est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, *voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, de la P-gp et de l'UGT1A1 est une contre-indication dans le RCP.

11.4.4.7. Associations de plusieurs classes d'antirétroviraux

L'elvitégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs d'intégrase. Le cobicistat n'a pas d'action antivirale; il augmente

la biodisponibilité de l'elvitégravir.

Positionnement

- *Voir 11.4.4.*
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance du traitement.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.4.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Celles des différents constituants.
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.4.5. Médicaments de l'hépatite B chronique

Positionnement

- Les interférons α-2a et α-2b et le peginterféron α-2a (*voir 12.3.2.3.1.*) sont utilisés entre autres dans le traitement de l'hépatite B chronique active (RCP). Seul le peginterféron α-2a est encore disponible sur le marché belge.
- L'entécavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisé exclusivement dans l'hépatite B chronique active (RCP).
- La lamivudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisée chez les patients atteints d'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Elle est aussi utilisée à doses plus élevées dans les infections par le VIH (*voir 11.4.4.1.2.*).[121]
- Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron).[122] Une autre prodrogue, le ténofovir alafénamide, est uniquement utilisée dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron) (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, augmentation des transaminases, exacerbation de l'hépatite (rare).
- Adéfovir dipivoxil: aussi pancréatite, troubles de la fonction rénale, tubulopathie rénale proximale (avec ostéomalacie et myopathie).
- Entécavir: aussi insomnie, acidose lactique (rare).
- Lamivudine: aussi troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperuricémie), pancréatite, troubles hématologiques, acidose lactique (rare).
- Ténofovir: aussi néphrotoxicité (entre autres syndrome néphrotique, syndrome de Fanconi), sécrétion inappropriée d'ADH, acidose lactique et pancréatite: rare. Diminution de la densité osseuse. Le ténofovir alafénamide exposerait moins à une néphrotoxicité et à une diminution de la densité osseuse que le

ténofovir disoproxil.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Lamivudine et ténofovir: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - o Adéfovir et entécavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Lamivudine et ténofovir : les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Entacavir et adéfovir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement. (pas ou peu d'informations disponibles).

Interactions

- Voir aussi *www.hep-druginteractions.org*
- Le ténofovir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*). En cas d'association du ténofovir alafénamide avec le ritonavir ou le cobicistat, la dose de ténofovir alafénamide doit être réduite.

11.4.6. Médicaments de l'hépatite C chronique

L'association d'elbasvir + grazoprévir n'est plus commercialisée depuis juillet 2024.
Le sofosbuvir et l'association lédipasvir + sofosbuvir ne sont plus commercialisées depuis juin 2026.

Positionnement

- *Voir Folia de septembre 2014*, *Folia de novembre 2017*, *Folia de septembre 2018*, *Folia de février 2019 et Folia d'avril 2023*.
- Le traitement dépend fortement du génotype du virus de l'hépatite C (VHC).[123]
- Les peginterférons sous-cutanés α-2a et α-2b (*voir 12.3.2.3.1.*) peuvent faire partie du traitement antiviral (RCP). Seul le peginterféron α-2a est encore disponible sur le marché belge.
- Des antiviraux oraux à action directe tels que le glécaprévir, le lédipasvir, le pibrentasvir, le sofosbuvir, le télaprévir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du VHC.
  - Ils sont utilisés en association entre eux, ou en cas d'échec thérapeutique, en association avec d'autres antiviraux tels que le peginterféron et la ribavirine.
  - Les études sur les antiviraux oraux à action directe montrent globalement, après une durée de traitement de 8 à 12 semaines, un taux très élevé d'éradication virale (> 90%), et ce avec une administration par voie orale et un faible risque d'effets indésirables (surtout fatigue, insomnie, céphalées et troubles digestifs) et d'interactions. Les incertitudes concernant leur effet sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme, ainsi que leur coût très élevé restent des obstacles importants (*voir Folia d'avril 2023*).

Contre-indications

- Ribavirine: **grossesse**, cardiopathie sévère, hémoglobinopathies.
- Glécaprévir + pibrentasvir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux.
- Arythmie (rare).
- Réactivation possible de l'hépatite B chronique chez les patients atteints d'hépatite B chronique et + infectés par le virus de l'hépatite C [*voir Folia de mars 2017*].

- Ribavirine: aussi anémie, effets tératogènes et mutagènes.
- Sofosbuvir et lédipasvir + sofosbuvir: aussi élévation de la lipasémie, hypertension artérielle, myalgies, neutropénie, troubles de l'humeur, atteintes cutanées.
- Velpatasvir + sofosbuvir: aussi éruptions cutanées et troubles de l'humeur.
- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprévir: aussi myalgies, augmentation de la bilirubine totale.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité chez l'animal.**
  - Sofosbuvir, glécaprévir, pibrentasvir, lédipasvir, velpatasvir et voxilaprévir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement. (pas ou peu d'informations disponibles).

Interactions

- Voir aussi *www.hep-druginteractions.org*. En raison des nombreuses interactions possibles, il est souhaitable de réduire autant que possible la co-médication pendant la période du traitement antiviral.
- Influence imprévisible sur l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Risque d'hypoglycémie sous traitement antidiabétique, en particulier au cours des 3 premiers mois du traitement antiviral.
- Lédipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir: risque accru de bradycardie sévère et de bloc auriculo-ventriculaire en cas d'association à l'amiodarone.
- Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats et inhibiteurs de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la P-gp; le lédipasvir est aussi un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*)
- Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le voxilaprévir est un substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Le voxilaprévir augmente l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil (anti-VIH) lorsque celui-ci est associé à un booster pharmacocinétique (cobicistat).
- Associations avec le glécaprévir et avec voxilaprévir + éthinylestradiol: risque augmenté d'élévation d'alanine aminotransférase (ALAT). En théorie, cette interaction peut être extrapolée aux contraceptifs combinés contenant de l'estradiol.

Précautions particulières

- Surveiller la glycémie en cas de diabète, en particulier pendant les 3 premiers mois du traitement antiviral (altération de la tolérance au glucose et hypoglycémie possibles).

11.4.7. Médicaments contre le cytomégalovirus CMV

Ce chapitre concerne le foscarnet, le ganciclovir, le létermovir, le maribavir, le valaciclovir et le valganciclovir. Le foscarnet, le valaciclovir et l'aciclovir, actifs contre différents virus herpétiques, sont également abordés au point *11.4.1.*

Positionnement

- Le CMV appartient à la famille des herpèsvirus. À l'instar des autres virus herpétiques, le CMV reste latent dans l'organisme après la primo-infection et peut se réactiver. Dans la grande majorité des cas, l'infection est asymptomatique ou atypique. On observe parfois un tableau clinique semblable à celui de la

mononucléose. Chez les patients immunodéprimés, l'infection peut évoluer vers une forme sévère disséminée. Chez les patients transplantés, les complications courantes incluent une pneumonie interstitielle et une hépatite ; chez les personnes infectées par le VIH présentant un faible taux de lymphocytes CD4, les atteintes incluent souvent une colite, rétinite et encéphalite. En cas d'infection pendant la grossesse (infection congénitale), le tableau clinique est très varié, allant d'une infection asymptomatique à de graves complications neurologiques chez le nouveau-né. En cas d'infection après la naissance (infection postnatale), l'infection est asymptomatique dans la plupart des cas, mais les prématurés peuvent développer une pneumonie, une hépatite ou un tableau clinique de type septicémie avec thrombopénie. (*LCI – CMV infectie*).

- **Foscarnet (***voir 11.4.1.***):** outre son indication dans les infections sévères à Herpès simplex, le foscarnet a aussi pour indication les infections à CMV, selon le RCP. Compte tenu de sa toxicité, le foscarnet est réservé au traitement des infections sévères à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV).[110]
- **Valaciclovir (***voir 11.4.1.***):** le valaciclovir est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV après une transplantation d'organe solide chez l'adulte et l'adolescent. Un guideline du KCE de 2026 recommande de traiter par le valaciclovir les patientes enceintes qui présentent une infection à CMV primaire établie encourue au cours de la phase périconceptionnelle ou du premier trimestre. Ce traitement vise à réduire le risque de transmission verticale au fœtus, qui est associée, entre autres, à une perte auditive et à des troubles du développement neurologique chez l'enfant. (*KCE – CMV au cours de la grosesse*) L'utilisation pendant la grossesse est une utilisation *off-label*, mais s'appuie sur plusieurs études cliniques.
- **Ganciclovir et valganciclovir:** ces médicaments sont indiqués dans le RCP pour le traitement des infections graves à CMV (par exemple, atteinte d'organes par le CMV) chez les patients immunodéprimés. Le ganciclovir et le valganciclovir sont également utilisés *off-label*, sur la base d'études cliniques, chez les nouveau-nés atteints d'une infection congénitale à CMV.[110]
- **Létermovir et maribavir:** ces médicaments sont utilisés après une transplantation pour la prévention et le traitement des infections à CMV.

Indications (synthèse du RCP)

- Foscarnet: traitement des infections à CMV chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ; traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA.
- Ganciclovir et valganciclovir: traitement et prévention des infections à CMV chez les patients immunodéprimés (mais voir « Positionnement »).
- Létermovir: prophylaxie de la (ré)activation du CMV chez les patients receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
- Maribavir: traitement de l'infection à CMV chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'un organe solide.
- Valaciclovir: traitement et suppression des infections à HSV (mais voir « Positionnement »).

Contre-indications

- Ganciclovir et valganciclovir: allaitement.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Fièvre.
- Éruptions cutanées.
- Foscarnet: effets indésirables graves, notamment néphrotoxicité, anomalies hématologiques, hypocalcémie aiguë.
- Ganciclovir et valganciclovir: effets indésirables graves, notamment néphrotoxicité, troubles hématologiques ; suspicion d'inhibition de la spermatogenèse.
- Létermovir: aussi ffets indésirables cardiaques (tachycardie, fibrillation auriculaire).

- Maribavir: aussi altération du goût.
- Valaciclovir: effets centraux (céphalées, confusion, convulsions…), détérioration de la fonction rénale; en cas d'administration intraveineuse: réactions au site d'injection pouvant être graves en cas d'extravasation.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Ganciclovir et valganciclovir: une tératogénicité et une embryotoxicité ont été constatées dans les études chez l'animal.
  - Valaciclovir: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Foscarnet, létermovir et maribavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- **Allaitement:**
  - Valaciclovir: son passage dans le lait maternel est très faible. Le risque d'effets indésirables chez l'enfant est improbable.
  - Foscarnet, ganciclovir et valganciclovir: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.
- **Fertilité**
  - Ganciclovir en valganciclovir: vermoeden van inhibitie van de spermatogenese (SKP).

Interactions

- Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes.
- Le maribavir peut être antagoniste de l'action antivirale du ganciclovir et du valganciclovir. Le RCP contre-indique l'utilisation concomitante du maribavir avec ces agents.
- Le létermovir est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inducteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le maribavir est substrat du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.8. Médicaments contre la COVID-19

Le nirmatrelvir est un inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2 et bloque la réplication virale. Le ritonavir (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2) y est associé, à faible dose, pour ralentir le métabolisme du nirmatrelvir.
Le remdésivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase et bloque la réplication virale.
Le tixagévimab + cilgavimab sont des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. Cette association n'est plus disponible depuis novembre 2023.

Positionnement

- Balises belges pour le traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère en **contexte ambulatoire** et **en milieu hospitalier**: interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (*site Web KCE*, *PDF version juillet 2024*).
- **Nirmatrelvir + ritonavir**[124]
  - Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations et des décès par rapport au placebo [voir Informations récentes de mai 2022 dans *Folia juni 2022*]. Une méta-analyse du KCE basée sur des données plus récentes (incluant des études publiées après octobre 2022) montre un effet protecteur moins important contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19. Ceci s'explique par le taux élevé de couverture vaccinale, la présence de souches moins virulentes et l'immunité obtenue par des infections antérieures (*voir Folia de novembre 2023*). Les balises belges

pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire de la COVID-19 émettent une recommandation forte (*strong recommendation for*) en faveur de l'utilisation du nirmatrelvir + ritonavir chez les patients sévèrement immunodéprimés, et une recommandation conditionnelle (*conditional recommendation for*) chez les patients à risque modéré, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes et après évaluation du risque d'interactions [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)]*.
    - Le nirmatrelvir + ritonavir n'a pas été étudié chez les patients hospitalisés.
- **Remdésivir**
    - Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations par rapport au placebo.[125] Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 émettent une « recommandation conditionnelle » (conditional recommendation for) pour l'utilisation du remdésivir en contexte hospitalier chez les patients sévèrement immunodéprimés, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes, lorsque le nirmatrelvir + ritonavir est contre-indiqué [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium* (site Web KCE, version juillet 2024)]. La voie intraveineuse nécessite l'administration en milieu hospitalier.
    - Chez les patients hospitalisés avec une COVID-19 sévère, on manque de preuves concernant l'effet bénéfique du remdésivir sur des critères d'évaluation cliniquement importants, tels que la mortalité ou la nécessité de ventilation mécanique [*voir Folia de janvier 2021* et *Informations récentes février 2021* dans *Folia de mars 2021*]. Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 en milieu hospitalier n'accordent pas de place au remdésivir pour les patients avec une forme sévère de COVID-19 et accordent une place très limitée pour les patients avec une forme légère ou modérément sévère de COVID-19 à risque d'évolution très sévère [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium* (site Web KCE, version mars 2024)].

Indications (synthèse du RCP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: traitement de la COVID-19 chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans pesant au moins 20 kg qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
- Remdésivir:
    - Traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
    - Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non-invasive au début du traitement.

Effets indésirables

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, céphalées.
- Remdésivir: les plus fréquents: élévation des transaminases, céphalées, nausées, éruption cutanée. Une bradycardie sévère a été rapportée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
    - Il n'est pas possible de se prononcer au sujet de la sécurité d'emploi du remdésivir et du nirmatrelvir + ritonavir au cours de la grossesse (information absente ou insuffisante).
- Allaitement
    - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du remdésivir et du nirmatrelvir + ritonavir pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

Interactions

- Voir aussi *www.covid19-druginteractions.org*

- Nirmatrelvir + ritonavir: il existe un **risque important d'interactions** avec de nombreux médicaments. Une attention particulière est accordée aux médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, tels que les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus. Le RCP recommande une surveillance étroite lorsque le Paxlovid® doit être pris en même temps que l'un de ces médicaments.
  - Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
  - Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant des CYP2D6, CYP3A4 et de la P-gp, et un inducteur des CYP2B6 et CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Remdésivir:
  - L'efficacité du remdésivir pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.

Précautions particulières

- Nirmatrelvir + ritonavir: réduire la dose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée; ne pas instaurer en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Remdésivir:
  - Les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant et pendant la durée du traitement. Le remdésivir ne doit pas être administré si le taux d'ALAT est ⩾ 5 fois la limite supérieure de la normale.
  - Le remdésivir ne doit pas être instauré en cas d'insuffisance rénale sévère.

11.5. BAPCOC - Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire - 2026

11.5.1. Introduction: une utilisation rationnelle des antibiotiques

L'édition 2026 du « Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire » fournit des recommandations scientifiquement étayées et validées localement pour le traitement des maladies infectieuses. Pour cette mise à jour, dix -neuf chapitres ont été révisés en tant que sources d'information avec recommandations (*Validation d'autres sources ·Cebam*). Bien que les infections bactériennes et le traitement par antibiotiques soient principalement abordés, une attention est également portée aux infections virales, aux infections à levures et fongiques, ainsi qu'aux antiviraux et antimycotiques pertinents pour la pratique ambulatoire. Le guide n'aborde volontairement pas l'importance et la place des vaccinations. Pour d'éventuels traitements autres qu'antiinfectieux, il est fait référence aux recommandations plus détaillées relatives aux bonnes pratiques médicales.

Chapitres révisés pour cette édition:

1. Pharyngite aiguë (amygdalienne)
2. Otite moyenne aiguë
3. Rhinosinusite aiguë
4. Infections des voies respiratoires inférieures chez l'enfant
5. Infections des voies respiratoires inférieures chez l'adulte
6. Exacerbation aiguë de la BPCO
7. Grippe
8. Coqueluche : Bordetella pertussis
9. Bronchiolite (ce chapitre est intégré dans « Infections des voies respiratoires inférieures chez l'enfant »)
10. Cystite aiguë
11. IVU avec invasion tissulaire (pyélonéphrite et prostatite)
12. Orchi-épididymite
13. Infections génitales hautes
14. Vulvo-vaginite aiguë

15. Urétrite (y compris Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium)
16. IST asymptomatiques et traitement des partenaires
17. Syphilis
18. Herpès génital
19. Conjonctivite

11.5.1.1. Indications et risques du traitement antibiotique

Le corps humain possède d'excellentes défenses naturelles contre les infections. La plupart des infections courantes dans la pratique ambulatoire guérissent spontanément et les antibiotiques n'ont que très peu, voire aucune influence sur l'évolution de la maladie. Les antibiotiques ne sont nécessaires que pour le traitement des infections causées par des bactéries virulentes, lorsque le système immunitaire du patient est gravement affecté (immunosuppression) ou lorsqu'une infection évolue très sévèrement (par ex. septicémie). La relation entre le bénéfice potentiel de l'antibiothérapie et le risque d'effets secondaires (y compris le développement d'une résistance) doit être envisagée pour chaque patient. Un antibiotique peut également être envisagé en cas de comorbidité ou pour les groupes d'âge vulnérables (très jeunes enfants ou personnes très âgées). Souvent, les données scientifiques nécessaires pour appuyer la stratégie à adopter dans ces groupes de patients particuliers ne sont pas disponibles. C'est alors au médecin de juger qui sont les patients à risque et quand un antibiotique est justifié, sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique.

Tout traitement antibiotique peut entraîner le développement de souches résistantes, tant chez les bactéries commensales que pathogènes. Les mécanismes de résistance microbienne peuvent se transmettre entre bactéries. En outre, les bactéries résistantes peuvent aussi se transmettre d'une personnes à l'autre. Par exemple, il semble que les personnes qui ont été hospitalisées récemment ou qui ont récemment reçu des antibiotiques et les enfants qui séjournent dans les crèches sont plus susceptibles d'être porteuses de bactéries résistantes (1-3). Il a aussi été démontré que la prévalence des pneumocoques résistants est plus élevée dans les régions où l'utilisation des antibiotiques est élevée (4).

L'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle pour enrayer l'augmentation de la résistance microbienne. En effet, le traitement des bactéries (multi)résistantes peut s'avérer très difficile et contraindre les patients concernés à recevoir des antibiotiques administrés par voie parentérale, qui ont plus d'effets secondaires et/ou qui sont plus coûteux

11.5.1.2. Utilisation appropriée des antibiotiques

Les antibiotiques sont indispensables dans le traitement des infections graves - telles que la méningite bactérienne, la septicémie, la pyélonéphrite et l'ostéomyélite - mais ils peuvent également s'avérer utiles dans le traitement d'autres infections moins sévères. En tout cas, il est essentiel de les utiliser de façon appropriée pour réduire le risque de développement de résistance.

Les aspects suivants doivent être considérés avec attention :

- **une dose correcte** (suffisamment élevée);
- **une durée correcte** (la plus courte possible);
- **une fréquence d'administration correcte**;
- **la limitation de cures successives d'antibiotiques chez un même patient** (surtout s'il s'agit de molécules différentes);
- **la réduction au minimum du nombre de traitements antibiotiques au sein d'une communauté ou d'une population plus large** (surtout s'il s'agit de molécules différentes).
- **le respect des conditions d'administration** (par exemple, en lien avec le repas).

Dans le corps humain, une interaction va s'établir entre l'antibiotique et l'agent pathogène, en fonction des paramètres pharmacodynamiques importants suivants : la concentration minimale inhibitrice (CMI), la concentration maximale de l'antibiotique (C_{max}), l'intervalle de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique dépasse la CMI (temps au-dessus de la CMI), et l'aire sous la courbe des concentrations dans le temps (aire sous la courbe ou AUC).

L'importance de ces paramètres varie selon la classe d'antibiotiques. L'effet de certains antibiotiques, notamment des aminosides et des quinolones, est fortement lié à leur concentration maximale - plus la concentration maximale est élevée, meilleur sera l'effet obtenu (concentration-dependent killing). Les paramètres pertinents sont C_{max}/CMI et AUC/CMI. Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un nombre limité d'administrations afin d'obtenir les concentrations maximales les plus élevées possibles (exemple : moxifloxacine en 1 prise/jour).
Pour les antibiotiques bêta-lactames, l'effet n'est pas seulement lié à leur concentration, mais aussi à la durée de l'exposition - plus la bactérie est exposée longtemps à une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI, meilleur sera l'effet (time-dependent killing). Le paramètre pertinent est le « temps au-dessus de la CMI ». Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un grand nombre d'administrations afin de prolonger au maximum la durée d'exposition (exemple : amoxicilline en 3 à 4 prise/jour).
Dans ce guide, la durée du traitement est également mentionnée pour chaque traitement. Souvent, les conditionnements sont plus grands que nécessaire. Il est important d'expliquer aux patients que dans ces cas, ils ne doivent pas vider la boîte, mais bien suivre la prescription du médecin.

11.5.1.3. Choix de l'antibiotique

Lors du choix d'une classe particulière d'antibiotiques, le foyer de l'infection, le ou les pathogènes incriminés et l'anamnèse médicamenteuse sont importants. Les choix exposés dans ce guide sont basés sur la littérature scientifique. Les critères suivants doivent être utilisés pour choisir entre différentes molécules ayant une efficacité similaire :

- spectre d'action (aussi étroit que possible);
- effets indésirables;
- résistances locales connues;
- observance du traitement attendue;
- coût.

Sur cette base, l'option se portait généralement sur une molécule en particulier plutôt que sur une classe d'antibiotiques. Par ailleurs, il a été décidé de réserver certaines molécules aux traitements de deuxième ligne.

11.5.1.4. Allergie à la pénicilline

L'allergie à la pénicilline peut se manifester de différentes manières. Les réactions immédiates médiées par les IgE (réactions de type I) peuvent donner lieu à un choc anaphylactique. Cette réaction anaphylactique peut se manifester sous différentes formes : érythème, prurit, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé, hyperpéristaltisme, hypotension ou arythmie cardiaque. L'incidence est faible : un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des personnes exposées. Les réactions mortelles sont extrêmement rares : entre 1972 et 2007, une personne est décédée d'une réaction anaphylactique après avoir pris de l'amoxicilline par voie orale au Royaume-Uni alors qu'environ 100 millions de personnes y ont été exposées. (3). Chez les enfants, l'anaphylaxie après la prise de pénicilline est encore plus rare.
Les réactions retardées, non médiées par les IgE (réactions de type II, III ou IV) ne sont pas fatales. Il s'agit le plus souvent d'une éruption maculopapuleuse ou morbilliforme et, exceptionnellement, d'une anémie, d'une thrombocytopénie ou dune maladie sérique (serum sickness).
Seuls les patients présentant des antécédents d'allergie IgEmédiée avec des symptômes 'anaphylaxie (moins d'une heure après la prise) ou des symptômes tels que l'urticaire, l'angio-œdème, l'hypotension, les arythmies cardiaques, l'œdème laryngé et/ou le bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise doivent être exclus d'un traitement par pénicillines.
Lorsque la pénicilline constitue le traitement de première intention, une alternative est toujours proposée aux patients présentant une allergie de type I aux pénicillines. Contrairement aux éditions précédentes, aucune alternative n'est proposée en cas d'allergie non IgE-médiée, celle-ci ne constituant pas, sauf en cas de réactions très sévères, une contreindication à l'administration de pénicillines.
Diagnostic correct de l'allergie à la pénicilline ? Délabellisation !
Environ 5 à 8 % des patients hospitalisés sont étiquetés allergiques aux bêta-lactamines, à tort dans 90 % des cas. Afin de réduire l'évitement inutile de la pénicilline, plusieurs initiatives sont en cours dans toute la Belgique pour

la délabellisation des patients faussement étiquetés allergiques aux pénicillines dans leur dossier médical. L'une de ces initiatives est l'apprentissage en ligne proposé par les Équipes de soutien en cas d'épidémie en milieu hospitalier (Hospital Outbreak Support Teams) de l'hôpital universitaire de Gand (HOST UZGent), *disponible ici* (seulement en NL).

11.5.1.5. Principaux agents pathogènes

Pneumocoque (Streptococcus pneumoniae)

Les infections respiratoires sont la principale cause d'utilisation d'antibiotiques dans la pratique ambulatoire. La majorité de ces infections sont d'origine virale. En outre, en cas d'infection respiratoire virale ou bactérienne, l'évolutionspontanée est généralement favorable.

Le pneumocoque représente la première étiologie bactérienne des infections respiratoires en dehors de l'hôpital. Bien que la majorité de ces infections évoluent favorablement, le pneumocoque peut parfois donner lieu à des infections invasives (septicémie, méningite, pneumonie). Si une infection respiratoire est traitée avec des antibiotiques, ciblera en premier lieu le pneumocoque.

La plupart des pneumocoques sont encore très sensibles à la pénicilline. Le pourcentage de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (concentration minimale inhibitrice (CMI) > 0,06 mg/l) provenant d'isolats invasifs en 2024 était de 15 % et d'isolats non invasifs en 2022 était de 39,1 % (5, 6).

En cas de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (CMI 0,06-1 mg/l), il suffit d'augmenter la dose de l'antibiotique bêta-lactame.

La résistance complète à la pénicilline (CMI > 1 mg/l) est très rare. Dans ce cas, la pénicilline ne sera plus efficace même à fortes doses. La résistance à la pénicilline des pneumocoques est due à la modification de la cible de l'antibiotique, à savoir les transpeptidases ou protéines de liaison à la pénicilline, et non à la production de bêta-lactamase. Il est donc inutile d'ajouter de l'acide clavulanique pour surmonter cette résistance. Avec une résistance totale à la pénicilline, certaines quinolones, comme la moxifloxacine et (dans une moindre mesure) la lévofloxacine, conservent une bonne activité pour le moment. Il est cependant de la plus haute importance d'utiliser le moins possible ces antibiotiques, afin de prévenir le développement d'une résistance (non seulement au niveau des pneumocoques, mais aussi et surtout au niveau des Enterobacteriaceae de la flore intestinale). En outre, les mises en garde concernant les effets secondaires potentiellement graves des quinolones sont de plus en plus nombreuses. Vu les taux relativement élevés de résistance aux macrolides (16,7 % en 2024) et aux tétracyclines (18,4 % en 2024), ces classes ne constituent pas non plus des alternatives (6).

Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'indication d'un antibiotique pour une infection respiratoire, l'amoxicilline à des doses suffisamment élevées sera privilégiée car elle est efficace dans la majorité des infections à pneumocoques.

En cas d'allergie de type I à la pénicilline, les quinolones mentionnées ci-dessus (de préférence la moxifloxacine) sont proposées comme alternative. Pour les enfants gravement malades, il n'existe pas d'alternative suffisamment efficace en cas d'allergie à la pénicilline médiée par les IgE.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus est le principal agent responsable des infections bactériennes de la peau.

En Belgique, la résistance à l'acide fusidique, utilisé dans le traitement topique de l'impétigo, augmente. En l'absence de surveillance active, la prévalence est indéterminée. Le Centre national de référence (CNR) a constaté une résistance à la fusidine de 11,4 % des isolats de S. aureus du Laboratoire Hospitalier Universitaire de Bruxelles (LHUBULB) en 2023, ce chiffre atteignant 18,4 % en 2024 (enfants : 37,6 %). Dans les échantillons de médecins généralistes flamands (obtenus du Algemeen Medisch Laboratorium), ce chiffre était de 25,5 % en 2023.

La résistance à la mupirocine, principalement utilisée pour la décontamination du MRSA dans les hôpitaux, augmente également. Nous déconseillons donc la mupirocine pour le traitement de l'impétigo en première ligne de soins, et, à l'instar des guides de pratique clinique britanniques, nous ajoutons de commencer avec des antiseptiques en cas de lésions limitées.

11.5.1.6. Concepts

Sepsis

Le sepsis est une maladie potentiellement mortelle qui survient lorsque la réaction de l'organisme à une infection entraîne une réponse inflammatoire exagérée. En conséquence, les organes vitaux et les fonctions vitales - notamment les reins, le foie, le cœur, le cerveau et le système de coagulation sanguine - peuvent être perturbés, voire défaillants. Dans les cas les plus graves, le sepsis s'accompagne d'une chute brutale de la tension artérielle, nécessitant la prise de médicaments spécifiques (vasopresseurs). C'est ce qu'on appelle un **choc septique.**
Le sepsis survient donc lorsque le système immunitaire réagit à l'infection de manière excessive et déclenche une cascade de processus inflammatoires néfastes dans tout l'organisme (7-9).
Tant le sepsis que le choc septique sont associés à une mortalité élevée et à une morbidité importante à long terme. Selon le contexte et la population, environ 25–30% des patients atteints de sepsis décèdent, tandis que la mortalité hospitalière en cas de choc septique peut atteindre **40–60%** (10).
De nombreux micro-organismes peuvent être à l'origine d'un sepsis : bactéries, champignons, virus ou parasites.
L'origine de l'infection varie en fonction du contexte :

- **Le sepsis d'origine communautaire** survient à domicile ou dans la communauté et est souvent causée par de graves infections de la peau et des tissus mous (Staphylococcus aureus, streptocoques du groupe A), des infections urinaires ou des infections abdominales (Escherichia coli), des infections des voies respiratoires (Streptococcus pneumoniae) et, dans une moindre mesure, par des infections dentaires.
- **La méningite bactérienne** est rare mais potentiellement mortelle et est généralement ausée par Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ou, moins fréquemment, par des agents pathogènes d'origine alimentaire tels que Listeria monocytogenes.
- **Les infections nosocomiales** (« infections associées aux soins ») surviennent pendant ou peu après une hospitalisation ou un séjour dans une maison de repos et de soins. Elles sont souvent causées par des microorganismes plus résistants aux antibiotiques et donc plus difficiles à traiter.

Outre les agents pathogènes bactériens, **des infections virales sévères**, telles que l'infection Covid-19 ou la grippe, peuvent également causer un sepsis (11). Chez les voyageurs de retour de l'étranger, le **paludisme grave** peut être associé à un sepsis et à une défaillance de plusieurs organes.
Enfin, **des pathologies non infectieuses**, comme un traumatisme grave, des brûlures ou une pancréatite, peuvent également déclencher une réponse inflammatoire systémique très similaire à celle observée dans le sepsis. Les connaissances sur les mécanismes, le diagnostic et le traitement du sepsis se sont considérablement accrues au cours des 50 dernières années (12), mais une reconnaissance précoce et une intervention rapide restent cruciales pour un pronostic favorable.
Une étude menée dans les services de garde de médecine générale aux Pays-Bas a montré que dans ce contexte il est difficile de reconnaître un sepsis et que la mortalité est élevée chez les patients chez qui le médecin généraliste n'a pas suspecté d'infection (13). Les facteurs considérés comme importants dans la décision d'hospitaliser un patient sont : l'impression générale (94,1 %), l'intuition du médecin que « quelque chose ne va pas » (92,1 %), les antécédents (92,0 %) et l'examen clinique (89,3 %). Les paramètres vitaux les plus fréquemment mesurés sont : la température (88,7 %), la fréquence cardiaque (88,7 %) et la pression artérielle (82,1 %).
Dans l'ensemble, les médecins généralistes ont adressé les patients à un spécialiste plus souvent en cas d'altération de la conscience (98,7 %), de pression artérielle systolique < 100 mmHg (93,7 %), lorsque le patient ne pouvait pas se tenir debout (89,3 %), en cas d'effet insuffisant d'un traitement antibiotique antérieur (87,4 %) et en cas de fréquence respiratoire ⩾ 22/minute (86,1 %).
L'évaluation des patients présentant une éventuelle infection grave est un processus complexe pour les médecins généralistes ; outre la mesure des paramètres vitaux, de nombreux autres aspects de la consultation influencent la décision d'hospitaliser un patient. Ces résultats suggèrent qu'un nombre important de cas de sepsis (précoce) restent encore non détectés, ce qui souligne la nécessité d'améliorer l'éducation, la formation et le respect des directives parmi les prestataires de soins. Il demeure important de rester attentif aux signes cliniques subtils et d'enregistrer systématiquement les constantes vitales.
En Belgique, il existe plusieurs initiatives de sensibilisation au sepsis, telles que Sepsibel et le Belgian Sepsis National Action Plan (Be-SNAP).
Ce paragraphe est basé sur une publication belge (14).
Patients immunodéprimés

Pour la signification du terme « immunodéprimé », se reporter à l'avis du Conseil supérieur de la santé: *Avis 9158 : Patients immunodéficients et vaccination*.

Les personnes peuvent être immunodéprimées par:

- immunodéficience primaire (maladie congénitale);
- immunodéficience secondaire (maladie acquise). Cette dernière forme survient généralement en raison de :
  - troubles immunosuppresseurs, y compris troubles hémato-oncologiques ; VIH avec un taux de CD4 <200/µl
  - médicaments immunosuppresseurs, y compris chimio, corticoïdes à dose élevée : enfants (jusqu'à 10 kg) prenant 2 mg/kg de prednisone ou plus /jour pendant plus de 2 semaines ; enfants > 10 kg et patients adultes prenant 20 mg de prednisone ou plus /jour pendant plus de 2 semaines.

En cas de troubles inflammatoires (auto-)immuns chroniques tels que les maladies rhumatismales et systémiques, les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis, il n'y a pas 'immunosuppression significative. Sauf dans le cas d'un lupus actif.

Une liste de médicaments immunosuppresseurs est disponible via *ce lien*.

Personnes âgées vulnérables

Sur la base d'une procédure de consensus, nous avons défini le groupe des personnes âgées vulnérables comme celles dont le score de *fragilité clinique est de 5 à 7* (Société belge de gérontologie et de gériatrie).

11.5.1.7. Méthodologie de la mise à jour du Guide pour le traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire 2026

Pour en savoir plus sur la méthodologie utilisée pour la mise à jour du guide BAPCOC, veuillez vous reporter au *guide* lui-même.

11.5.1.8. Références

- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):482–90. doi:*10.1016/S0140-6736(07)60235-9* PubMed PMID:17292768.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 May 18;340:c2096. doi:*10.1136/bmj.c2096* PubMed PMID: 20483949.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cited 2025 Nov 19]. Antimicrobial resistance (AMR). Available from: *https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance*
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. Lancet. 2005;365 (9459):579–87. doi:*10.1016/S0140-6736(05)17907-0* PubMed PMID: 15708101.
- Passaris I, Depickère S, Braeye T, Mukovnikova M, Vodolazkaia A, Abels C, et al. Non-invasive Streptococcus pneumoniae infections are associated with different serotypes than invasive infections, Belgium, 2020 to 2023. Eurosurveillance. 2024 Nov 7;29 (45). doi:*10.2807/1560-7917.ES.2024.29.45.2400108*
- UZ Leuven/KU Leuven. Sciensano [Internet]. [cited 2025 Nov 19]. National Reference Centre for invasive Streptococcus pneumoniae. Available from: *https://www.sciensano.be/en/nrc-nrl/nationalreference-center-nrc-streptococcus-pneumoniaeinvasive*
- WHO. Sepsis. WHO. [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 30]. Available from: *https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/sepsis*
- Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 30;2(1):16045. doi:*10.1038/nrdp.2016.45*
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801–10.doi:*10.1001/jama.2016.0287* PubMed PMID:26903338.

- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):75–87. doi:*10.1016/S0140-6736(18)30696-2* PubMed PMID:29937192.
- Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. Front Immunol. 2018;9:2147. doi:*10.3389/fimmu.2018.02147* PubMed PMID: 30319615
- Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign [Internet]. [cited 2025 Oct 30]. Available from: *https://www.sccm.org/survivingsepsiscampaign*
- Loots FJ, Smits M, van Steensel C, Giesen P, Hopstaken RM, van Zanten ARH. Management of sepsis in out-ofhours primary care: a retrospective study of patients admitted to the intensive care unit. BMJ Open. 2018 Sep 17;8(9):e022832. doi:*10.1136/bmjopen-2018-022832* PubMed PMID: 30224394.
- Mondelaers A, Van de Voorde F, Peperstraete H, Dewitte K, De Waele J, Malfait I, et al. Be-SNAP: the Belgian Sepsis National Action Plan. Front Public Health. 2025 Jul 1;13. doi:*10.3389/fpubh.2025.1575502*
- Spurling GK, Dooley L, Clark J, Askew DA. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023 Oct 4;2023(10). doi:*10.1002/14651858.CD004417.pub6*

11.5.2. Infections respiratoires

11.5.2.1. Pharyngite aiguë (amygdalienne)

Sur la base des symptômes et des signes cliniques, il n'est pas possible de distinguer avec certitude si une pharyngite aiguë (amygdalienne) est d'origine bactérienne ou virale. L'évaluation du sévérité et du risque de complications a plus d'importance que la détermination de l'étiologie.
Il faut garder à l'esprit que les antibiotiques ne permettent pas toujours d'éviter les complications suppuratives (comme la formation d'abcès) et les complications non suppuratives (comme le rhumatisme articulaire aigu). Cela dépend, entre autres, de la virulence du germe et de l'immunité de l'hôte.
Si des antibiotiques sont tout de même indiqués, il est préférable de les commencer dans les deux premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

11.5.2.1.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Informer le patient qu'il n'est généralement pas nécessaire de commencer des antibiotiques en cas de pharyngite aiguë (amygdalienne) (GRADE 1A).
Envisager l'administration d'antibiotiques chez les patients gravement malades et chez les patients à risque (GRADE 2B).

- Sont considérés comme gravement malades les patients présentant des signes généraux de gravité de la maladie (fièvre ⩾ 38,5 °C et malaise sévère, alitement), une évolution anormale de la maladie et/ou des difficultés pour ouvrir la bouche, un obstacle à la déglutition et une sialorrhée.
- Sont considérés comme patients à risque les patients immunodéprimés ; les patients qui ont des antécédents de rhumatisme articulaire aigu ; les résidents d'une communauté fermée où il y a une épidémie d'infections streptococciques du groupe A ; les patients qui ont des pharyngites aiguës (amygdaliennes) à répétition (⩾ 5 épisodes par an pendant 2 années consécutives) ; les patients qui présentent un risque d'endocardite, comme les personnes ayant des prothèses de valves cardiaques, etc.

En cas de doute sur l'utilité des antibiotiques dans le traitement de la pharyngite aiguë (amygdalienne), il est préférable d'assurer une éducation sur l'évolution naturelle de laffection, en donnant des conseils sur la sécurité et un traitement symptomatique approprié, plutôt qu'une prescription différée (GRADE 1B).

11.5.2.1.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Faire immédiatement hospitaliser les patients présentant un mal de gorge associé à un stridor, une insuffisance respiratoire, de graves problèmes de déglutition et/ou des signes d'un sepsis (CA).

11.5.2.1.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.1.3.1. Premier choix

11.5.2.1.3.2. Alternatives

11.5.2.1.4. Références

- Dagnelie, C., De Jongh, E., Lemmen, W., Opstelten, W., Pos, M., Van Staaij, B., & Zwart, S. (2015). NHG-standaard: Acute keelpijn.
- Hedin, K., Thorning, S., & van Driel, M. L. (2023). Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11(11), CD004406. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub6*
- Holm, A. E., Llor, C., Bjerrum, L., & Cordoba, G. (2020). Short- vs. Long-Course Antibiotic Treatment for Acute Streptococcal Pharyngitis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Antibiotics (Basel, Switzerland), 9(11). *https://doi.org/10.3390/antibiotics9110733*
- Kuijpers, S. M. E., Buis, D. T. P., Ziesemer, K. A., van Hest, R. M., Schade, R. P., Sigaloff, K. C. E., & Prins, J. M. (2025). The evidence base for the optimal antibiotic treatment duration of upper and lower respiratory tract infections: an umbrella review. The Lancet Infectious Diseases, 25(1), 94–113. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00456-0*
- SIGN. (2010). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A National clinical guideline 117. https://www.albert.uk.com/fileadmin/user_upload/Uploaded_files/tmp/david_albert/david_albert_doc/sign117.pdf
- Spinks, A., Glasziou, P. P., & Del Mar, C. B. (2021). Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(12). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub5*
- Spurling, G. K., Dooley, L., Clark, J., & Askew, D. A. (2023). Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub6*
- Van Royen, P., Verpoorten, A., Nonneman, A., Mokrane, S., & Goossens, M. (2025). Aanpak van acute keelpijn in de eerste lijn/Prise en charge du mal de gorge aigu en soins primaires.

11.5.2.2. Otite moyenne aiguë

En règle générale, les antibiotiques administrés aux enfants et aux adultes n'ont pas d'effet clinique pertinent sur la survenue de complications, ni sur la durée ou la gravité des symptômes. Des exceptions sont toutefois prévues pour des sous-populations spécifiques.
Les antibiotiques oraux ont un effet cliniquement pertinent sur la durée de la maladie chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'otite moyenne aiguë bilatérale et chez les enfants atteints d'une infection aiguë de l'oreille avec écoulement de l'oreille. Par souci du confort, on peut dans ce cas opter pour des antibiotiques en tenant compte de l'inconfort de l'enfant et des attentes (des parents) du patient (Mokrane et al., 2021).
L'otite moyenne aiguë chez les enfants qui ont des **drains transtympaniques** se manifeste par un écoulement purulent de l'oreille durant 12 jours en moyenne. L'administration d'antibiotiques (topiques ou oraux) peut réduire cette durée à moins de sept jours. Avec les parents de l'enfant, pesez les avantages et les inconvénients d'un traitement antimicrobien. En cas d'écoulement de l'oreille non compliqué chez un enfant ayant des drains transtympaniques, les antibiotiques topiques semblent plus efficaces que les antibiotiques oraux (Mokrane et al., 2021).

11.5.2.2.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Ne prescrire aucun antibiotique aux enfants et aux adultes qui ne présentent pas de facteurs de risque mineurs ou majeurs de complications ni de signes sévères de la maladie et qui n'appartiennent pas à un sous-groupe dans lequel les antibiotiques ont un effet bénéfique plus important (GRADE 1A).
Les antibiotiques oraux sont indiqués:

- chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë associée à des symptômes graves (fièvre élevée (> 39 °C), douleur intense ne répondant pas au traitement contre la douleur et la fièvre et/ou impact marqué sur l'alimentation et le sommeil) (CA).

- chez les enfants et les adultes présentant un facteur de risque majeur de complications: implant cochléaire, chirurgie de loreille dans un passé récent (à l'exclusion des drains transtympaniques), patient immunodéprimé (CA) (CA).
- chez les enfants qui, après 3 jours d'analgésie à des doses et à une fréquence suffisamment élevées, ne présentent aucune amélioration de la fièvre et/ou de la douleur (CA).

Envisager un antibiotique oral chez:

- les enfants âgés de 3 à 6 mois (GPS).
- les enfants âgés de 6 mois à 2 ans présentant une otite moyenne aiguë bilatérale (GRADE 2B).
- les enfants âgés de plus de 6 mois qui, lors de la première présentation d'un épisode d'otite moyenne aiguë, ont un écoulement de l'oreille suite à une perforation spontanée du tympan (GRADE 2B).
- les enfants et les adultes présentant des facteurs de risque mineurs (malformations anatomiques dans la région ORL, syndrome de Down, chirurgie non récente de l'oreille (à l'exception des drains transtympaniques)) (CA).

Envisager l'administration **d'antibiotiques topiques** en cas d'écoulement de l'oreille chez les enfants porteurs de drains transtympaniques en absence de symptômes systémiques ou de facteurs de risque (GRADE 2C).
La **prescription différée** d'antibiotiques est déconseillée (GRADE 1B).

11.5.2.2.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orienter immédiatement le patient vers le service des urgences (CA) dans les cas suivants :

- enfants < 3 mois,
- en cas de symptômes d'alarme :
  - signes d'infection systémique grave (sepsis),
  - signes/symptômes suggérant une complication aiguë de l'otite moyenne aiguë, comme une méningite, une mastoïdite.
  - les enfants atteints d'otite moyenne aiguë associée à des symptômes généraux graves qui ont une allergie à la pénicilline IgE-médiée (voir traitement antimicrobien).

Adresser le patient à l'ORL :

- si aucune amélioration ne s'est produite 48 heures après le début du traitement step up (CA).
- écoulement persistant de l'oreille après un traitement antibiotique (CA).
- persistance de la perforation du tympan 6 semaines après l'apparition de l'écoulement aigu de l'oreille (CA).

11.5.2.2.3. Traitement antimicrobien oral

11.5.2.2.4. Traitement antimicrobien local

11.5.2.2.5. Références

- Alrwisan, A., Antonelli, P. J., & Winterstein, A. G. (2017). Quinolone Ear Drops After Tympanostomy Tubes and the Risk of Eardrum Perforation: A Retrospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases, 64(8), 1052–1058. *https://doi.org/10.1093/cid/cix032*
- Chao, J. H., Kunkov, S., Reyes, L. B., Lichten, S., & Crain, E. F. (2008). Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. Pediatrics, 121(5), e1352-6. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2278
- Heslop, A., Lildholdt, T., Gammelgaard, N., & Ovesen, T. (2010). Topical ciprofloxacin is superior to topical saline and systemic antibiotics in the treatment of tympanostomy tube otorrhea in children: The results of a randomized clinical trial. The Laryngoscope, 120(12), 2516–2520. *https://doi.org/10.1002/lary.21015*
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne: le 18 nov. 2016
- Mokrane, S., Keijzer, J.-H., Van Royen, P., Dekker, N., Goossens, M., Vanderveken, O., De Sutter, A., Mehta, R., Ducène, C., Sousa, A., & Boulad, M. (2021). Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste

lijn; 2021.https://www.worel.be/
- NICE. (2022). NICE guideline [NG91]: Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng91*
- NICE. (2023). NICE guideline [NG91]: Otitis media with effusion in under 12s. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng233*
- Rovers, M. M., Glasziou, P., Appelman, C. L., Burke, P., McCormick, D. P., Damoiseaux, R. A., Gaboury, I., Little, P., & Hoes, A. W. (2006a). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet (London, England), 368(9545), 1429–1435. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69606-2*
- Rovers, M. M., Glasziou, P., Appelman, C. L., Burke, P., McCormick, D. P., Damoiseaux, R. A., Gaboury, I., Little, P., & Hoes, A. W. (2006b). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet (London, England), 368(9545), 1429–1435. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69606-2*
- Spurling, G. K., Dooley, L., Clark, J., & Askew, D. A. (2023). Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub6*
- Venekamp, R. P., Sanders, S. L., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B., & Rovers, M. M. (2015). Antibiotics for acute otitis media in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(6), CD000219. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub4*
- Venekamp, R. P., Sanders, S. L., Glasziou, P. P., & Rovers, M. M. (2023). Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(12). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub5*

11.5.2.3. Rhinosinusite aiguë

La distinction entre une rhinosinusite aiguë non sévère et une rhinosinusite aiguë sévère, avec ou sans surinfection bactérienne, est difficile à établir cliniquement. La guérison spontanée est la règle dans la rhinosinusite aiguë. En général, la fièvre disparaît au bout d'environ cinq jours, et les autres symptômes s'estompent spontanément au bout de quelques jours ou d'une semaine. Les antibiotiques ne protègent pas contre les complications graves dans les rhinosinusites aiguës non sévères et n'ont pas beaucoup d'influence sur le temps de guérison.

Chez les jeunes enfants (moins de 5 ans), le sinus maxillaire est si petit par rapport à la cavité nasale qu'il est négligeable, et les sinus frontaux se forment à partir de l'âge de 8 ans (Lee et al., 2022). Il n'est donc pas utile de parler de rhinosinusite chez ces jeunes enfants. Par rhinosinusite chez l'enfant, nous entendons un tableau clinique d'obstruction ou de congestion nasale, découlement nasal coloré et/ou de toux (diurne et nocturne), se manifestant avec des symptômes qui persistent pendant plus de 10 jours, avec des symptômes qui s'aggravent après 5 jours ou avec une maladie initiale sévère.

11.5.2.3.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Ne pas administrer d'antibiotiques en cas de rhinosinusite aiguë non grave chez l'adulte (GRADE 1A) ou l'enfant (GRADE 1B).

Les antibiotiques sont indiqués dans les cas suivants (CA) :

11.5.2.3.2. Indications pour orienter vers un spécialiste

Orienter le patient vers la deuxième ligne (médecin ORL, neurologue ou pédiatre) (CA) :
Les symptômes/signes ci-dessous peuvent indiquer une complication :

11.5.2.3.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.3.4. Références

- Conway, S. J., Mueller, G. D., & Shaikh, N. (2024). Antibiotics for Acute Sinusitis in Children: A Meta-Analysis. Pediatrics, 153(5). *https://doi.org/10.1542/peds.2023-064244*
- Cronin, M. J., Khan, S., & Saeed, S. (2013). The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in

children: a systematic review. Archives of Disease in Childhood, 98(4), 299–303. *https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302983*
- Garbutt, J. M., Goldstein, M., Gellman, E., Shannon, W., & Littenberg, B. (2001). A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. Pediatrics, 107(4), 619–625. *https://doi.org/10.1542/peds.107.4.619*
- Lee, S., Fernandez, J., Mirjalili, S. A., & Kirkpatrick, J. (2022). Pediatric paranasal sinuses-Development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery. Clinical Anatomy (New York, N.Y.), 35(6), 745–761. *https://doi.org/10.1002/ca.23888*
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Liira, H., Mäkelä, M., & De Sutter, A. I. (2018). Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5*
- Lemiengre, M., Keijzer, J.-H., Goossens, M., De Coninck, L., Van Royen, P., Baert, M., & De Sutter, A. (2023). Acute rinosinusitis. *https://www.worel.be/*
- Venekamp, R., De Sutter, A., Sachs, A., Bons, S., Wiersma, T., & De Jongh, E. (2024). NHG-standaard: Acute rhinosinusitis. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-rhinosinusitis*

11.5.2.4. Épiglottite aiguë

En cas d'épiglottite aiguë (GRADE 1C*), aucun traitement n'est instauré en ambulatoire.
L'épiglottite est une urgence et exige **une hospitalisation immédiate** pour permettre une intubation ou une trachéotomie en cas d'évolution vers une obstruction des voies respiratoires menaçant le pronostic vital. À l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.
À l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.
Depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib, l'incidence de l'épiglottite a diminué et l'épiglottite est relativement plus souvent diagnostiquée chez des adultes.

11.5.2.4.1. Références

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016.
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

La laryngite striduleuse est une affection virale dont l'évolution clinique est favorable dans les 24 heures.
Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de laryngite striduleuse (GRADE 1C*).

11.5.2.5.1. Références

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

11.5.2.6. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant

Chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 1 mois à 5 ans, la pneumonie est le plus souvent d'origine virale (Ebeledike & Ahmad, 2025). Chez un enfant de moins de 2 ans présentant une fièvre élevée (plus de 39 °C) et/ou des crépitations localisées persistantes, le diagnostic de pneumonie sera plus probable que celui de

bronchiolite (NICE, 2021).
Le diagnostic de **pneumonie bactérienne est un diagnostic clinique** se caractérisant par de la fièvre, de la dyspnée/ l'augmentation du travail ventilatoire, une fréquence respiratoire augmentée, des crépitations localisées, une matité localisée lors de la percussion, une anorexie et de la léthargie.
La **bronchiolite** survient chez les jeunes enfants (< 2 ans) et est causée par des virus respiratoires (par exemple, le virus RS, le rhinovirus). Elle débute généralement par une toux et une rhinorrhée, puis apparaît une respiration sifflante (wheezing) avec, à l'auscultation, une expiration prolongée et un wheezing bilatéral et des crépitations. Il peut y avoir de la fièvre. Le tableau peut être bénin, mais certains patients développent une apnée, de graves difficultés respiratoires (tachypnée ou dyspnée) et/ou une déshydratation (De Bont et al., 2024).
Des examens complémentaires de détection d'agents pathogènes de la bronchioloite, tels que le virus RS, n'ont pas d'incidence sur la stratégie thérapeutique et ne sont donc pas recommandés (CA).

11.5.2.6.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Instaurer un traitement antibiotique en cas de signes de pneumonie bactérienne.
Ne pas donner d'antibiotiques pour la bronchiolite.
En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de toux aiguë sans signe de pneumonie (CA).
Envisager* de prescrire des antibiotiques aux patients qui présentent des symptômes d'infection des voies respiratoires inférieures et ont des facteurs de risque d'évolution sévère (CA):

- nourissons de moins de 3 mois.
- présence de comorbidités importantes (maladies cardiaques et pulmonaires graves, diabète sucré, troubles neurologiques, insuffisance hépatique ou rénale grave).
- patients immunodéprimés (voir l'introduction).
- (Antécédents de) prématurité.

* Il convient de prendre en compte la gravité des facteurs de risque, les antécédents, la vulnérabilité du patient, le degré de maladie et la sévérité des symptômes, le taux de CRP (si déterminé), le bénéfice potentiel pour le patient (prévention des complications, réduction des symptômes) par rapport aux inconvénients (médicalisation, effets secondaires, augmentation de la résistance).

11.5.2.6.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orienter en urgence l'enfant vers un pédiatre (CA) dans les cas suivants:

- état clinique gravement détérioré (par exemple, tachypnée, dyspnée, hypoxémie, hypotension, tachycardie, confusion et/ou somnolence)
- apnées
- stridor chez le nourrisson < 6 mois
- respiration audible avec sialorrhée
- pleurs faibles, aigus ou continus
- < 50 % d'apport liquidien, > 12 heures sans miction
- bronchiolite chez le nourrisson < 3 mois
- pneumonie chez le nourrisson < 6 mois
- pneumonie d'aspiration
- aspiration d'un corps étranger
- les enfants atteints (ou suspectés d'être atteints) de pneumonie bactérienne qui ont une allergie à la pénicilline IgE-médiée (voir traitement antimicrobien).
- En cas de détérioration rapide ou d'amélioration insuffisante 48 à 72 heures après l'instauration des antibiotiques.

*Critères de l'OMS : > 60 respirations/minute chez un nourrisson < 2 mois ; > 50 respirations/minute chez un nourrisson entre 2 et 11 mois ; > 40 respirations/minute chez un enfant > 11 mois
Consulter ou orienter le patient vers un pneumologue, un microbiologiste médical, un interniste-infectiologue en cas de forte suspicion d'infection par une bactérie du genre Legionella ou par un germe résistant (CA).

11.5.2.6.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.6.4. Références

- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten
- Ebeledike, C., & Ahmad, T. (2025). Pediatric Pneumonia.
- Farley, R., Spurling, G. K., Eriksson, L., & Del Mar, C. B. (2014). Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD005189.pub4*
- Gardiner, S. J., Gavranich, J. B., & Chang, A. B. (2015). Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub5*
- Li, Q., Zhou, Q., Florez, I. D., Mathew, J. L., Shang, L., Zhang, G., Tian, X., Fu, Z., Liu, E., Luo, Z., & Chen, Y. (2022). Short-Course vs LongCourse Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere CommunityAcquired Pneumonia. JAMA Pediatrics, 176(12), 1199. *https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123*
- Lodha, R., Kabra, S. K., & Pandey, R. M. (2013). Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4*
- Maimon, N., Nopmaneejumruslers, C., & Marras, T. K. (2008). Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. European Respiratory Journal, 31(5), 1068–1076. *https://doi.org/10.1183/09031936.00109007*
- NICE. (2021). NICE guideline [NG9] Bronchiolitis in children: diagnosis and management. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng9*
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017

11.5.2.7. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'adulte

Le diagnostic de pneumonie est un diagnostic clinique. La pneumonie se caractérise par des symptômes tels que la fièvre, l'essoufflement/l'augmentation du travail ventilatoire, l'augmentation de la fréquence respiratoire, les crépitations focales, l'anorexie et la léthargie.
La détermination de la CRP n'est généralement pas nécessaire chez les patients souffrant de toux aiguë, car le médecin généraliste est souvent en mesure de déterminer si le patient souffre ou non d'une pneumonie sur la base du tableau clinique. Si une pneumonie est suspectée, en particulier en cas de complications possibles, une radiographie du thorax ou une échographie complémentaire peut être envisagée.
Chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque d'évolution sévère, la détermination de la CRP peut être envisagée en cas de doute sur la présence ou non d'une pneumonie bactérienne.

- CRP < 20 mg/l : pneumonie improbable ;
- CRP de 20 à 100 mg/l : doute ;
- CRP > 100 mg/l : pneumonie probable.

11.5.2.7.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Instaurer un traitement antibiotique en cas de signes de **pneumonie**.
En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de toux aiguë sans signe de pneumonie (bronchite aiguë).
Chez les patients présentant des symptômes d'infection des voies respiratoires inférieures et des facteurs de risque d'évolution sévère, le seuil de prescription d'antibiotiques est plus bas (voir les considérations dans les explications) (CA):

- chez le patient âgé > 75 ans
- en présence de comorbidités importantes (maladie cardiaque ou pulmonaire grave, diabète sucré, troubles neurologiques, insuffisance hépatique ou rénale grave)

- chez les patients immunodéprimés

Explications: *Évaluer les facteurs suivants dans la décision de prescrire ou non des antibiotiques en cas de symptômes d'infection des voies respiratoires inférieures et de facteurs de risque d'évolution sévère : la gravité des facteurs de risque, les antécédents, la vulnérabilité, le degré de la maladie et la gravité des symptômes, le niveau de CRP (s'il est déterminé), la valeur ajoutée potentielle pour le patient (prévention des complications, réduction des symptômes) par rapport aux inconvénients (médicalisation, effets secondaires, résistance accrue).*

11.5.2.7.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orienter en urgence vers un spécialiste:

- les patients qui sont gravement malades (par exemple, tachypnée (par exemple, incapacité à prononcer des phrases complètes), dyspnée, hypoxémie, hypotension, tachycardie, confusion et/ou hébétude) (CA)
- en cas de détérioration rapide ou d'amélioration insuffisante 48 à 72 heures après le début des antibiotiques (voir traitement antimicrobien).

Pour les patients immunodéprimés, ne pas hésiter à **consulter** le médecin spécialiste traitant (CA).

Consulter ou orienter le patient vers un pneumologue, un microbiologiste médical, un interniste-infectiologue en cas de forte suspicion d'infection par une bactérie du genre Legionella ou par un germe résistant (CA).

11.5.2.7.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.7.4. Références

- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten*
- Gardiner, S. J., Gavranich, J. B., & Chang, A. B. (2015). Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub5*
- López-Alcalde, J., Rodriguez-Barrientos, R., Redondo-Sánchez, J.,Muñoz-Gutiérrez, J., Molero García, J. M., Rodríguez-Fernández, C., Heras-Mosteiro, J., Marin-Cañada, J., Casanova-Colominas, J., Azcoaga-Lorenzo, A., Hernandez Santiago, V., & Gómez-García, M. (2018). Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2*
- Maimon, N., Nopmaneejumruslers, C., & Marras, T. K. (2008). Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. European Respiratory Journal, 31(5), 1068–1076. *https://doi.org/10.1183/09031936.00109007*
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014 (10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4*

11.5.2.8. Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une exacerbation de la BPCO peut être d'origine virale, bactérienne ou environnementale (pollution de l'air, chaleur...). La stratégie dépend de la gravité de l'exacerbation (légère, modérée ou sévère), de la gravité de la BPCO sous-jacente, de l'amélioration après le traitement initial par inhalation et des signes d'infection.

Classification de l'exacerbation de la BPCO (GOLD, 2025):

- Légère : répond bien à la bronchodilatation à courte durée d'action
- Modérée : nécessité d'administrer des corticoïdes et éventuellement des antibiotiques
- Grave : nécessité d'une hospitalisation ou d'une consultation en urgence.

L'utilité des antibiotiques est confirmée par les signes cliniques d'infection bactérienne. Souvent, des antibiotiques sont prescrits inutilement en cas d'exacerbation de la BPCO. Il n'existe pas de justification unifiée pour la détermination de la CRP dans le contexte de l'exacerbation de la BPCO. Les données d'un essai contrôlé randomisé (Butler et al., 2019) portant sur 653 patients ont montré une réduction de l'utilisation d'antibiotiques sans

augmentation du risque dans le groupe ayant subi un test CRP. Un test CRP peut être envisagé chez les patients souffrant d'une exacerbation modérée à sévère de la BPCO chez qui le médecin généraliste n'est pas sûr de la nécessité d'administrer un antibiotique (GOLD, 2025).

11.5.2.8.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués en cas d'exacerbation de la BPCO.
En cas d'exacerbation modérée de la BPCO qui ne s'améliore pas suffisamment avec une bronchodilatation à courte durée d'action, administrer des antibiotiques dans les cas suivants.

- Une augmentation de la purulence des expectorations avec une augmentation de l'essoufflement ou du volume des expectorations.
- Patients vulnérables (voir Infections des voies respiratoires inférieures chez l'adulte : indications pour un traitement antimicrobien) ou patients présentant une obstruction bronchique sévère déjà connue (CA).
- En cas d'antécédents de BPCO sévère (= au moins 2 exacerbations traitées par antibiotiques et/ou corticoïdes systémiques au cours de l'année écoulée, ou au moins 1 exacerbation ayant nécessité une hospitalisation ou une visite aux urgences durant la même période) (CA)

11.5.2.8.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orientation aux urgences:

- Si le patient est instable selon la méthode ABCDE (cyanose, perte de conscience, épuisement).
- Signes d'une exacerbation sévère de la BPCO : (augmentation) de la dyspnée au repos, difficulté à prononcer une phrase entière, incapacité à être en position allongée ; accélération du rythme cardiaque (> 100/min) ; fréquence respiratoire élevée (fréquence respiratoire élevée ou utilisation de muscles respiratoires auxiliaires) ; saturation en oxygène < 92 % (sauf si le patient est connu pour avoir des niveaux de saturation inférieurs).

ET en présence d'un des critères suivants:

- En l'absence d'amélioration après les inhalations
- En cas d'insuffisance des possibilités de soins à domicile
- En cas de comorbidité sévère et/ou mal contrôlée (insuffisance cardiaque, diabète sucré, arythmie…)
- En cas de facteurs de risque d'évolution sévère (CA) :
  - Personnes âgées vulnérables
  - Évolution lors des hospitalisations antérieures

Voir aussi Infections des voies respiratoires inférieures chez l'adulte : indications pour l'orientation vers un spécialiste.

11.5.2.8.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.8.4. Références

- Bischoff, E., Bouma, M., Broekhuizen, L., Donkers, J., Hallensleben, C., De Jong, J., Snoeck-Stroband, J., In 't Veen, J., Van Vugt, S., & Wagenaar, M. (2022). NHG-Standaard COPD. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd*
- Borgdorff, H., Bosch, A., Bouma, M., Greving, J., Van Haastert-Jap Tjoen San, L., Hooymans, C., De Jong, J., Nijs, M., Rutten, M., Seggers, J.,Tameeris, E., & Visser, P. (2025). NHG-behandelrichtlijn: Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisendesituaties#volledige-tekst-richtlijnen-beleid-bij-ernstige-longaanval
- Butler, C. C., Gillespie, D., White, P., Bates, J., Lowe, R., Thomas-Jones, E., Wootton, M., Hood, K., Phillips, R., Melbye, H., Llor, C., Cals, J. W. L., Naik, G., Kirby, N., Gal, M., Riga, E., & Francis, N. A. (2019). C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. The New England Journal of Medicine, 381(2), 111–120. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803185*
- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHG-standaard: Acuut hoesten. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten*

- GOLD. (2025). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report. https://goldcopd.org/2025-gold-report/
- Llor, C., Moragas, A., Miravitlles, M., Mesquita, P., & Cordoba, G. (2022). Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and metaanalysis. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 72, 102111. *https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102111*
- López-Alcalde, J., Rodriguez-Barrientos, R., Redondo-Sánchez, J., Muñoz-Gutiérrez, J., Molero García, J. M., Rodríguez-Fernández, C., Heras-Mosteiro, J., Marin-Cañada, J., Casanova- Colominas, J., AzcoagaLorenzo, A., Hernandez Santiago, V., & Gómez-García, M. (2018). Shortcourse versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2*
- Miravitlles, M., Kruesmann, F., Haverstock, D., Perroncel, R., Choudhri, S. H., & Arvis, P. (2012). Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. The European Respiratory Journal, 39(6), 1354–1360. *https://doi.org/10.1183/09031936.00042111*
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4*
- Stockley, R. A., O'Brien, C., Pye, A., & Hill, S. L. (2000). Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest, 117(6), 1638–1645. *https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1638*

11.5.2.9. Influenza (grippe saisonnière)

En règle générale, les antibiotiques administrés aux enfants et aux adultes n'ont pas d'effet clinique pertinent sur la survenue de complications, ni sur la durée ou la gravité des symptômes.
Pour des sous-populations spécifiques présentant un risque très élevé d'évolution sévère, il convient de discuter des avantages et des inconvénients d'un éventuel traitement ou d'une éventuelle prophylaxie post-exposition si le patient consulte peu de temps après l'apparition des symptômes ou peu de temps après avoir été en contact avec une personne infectée.
Les enjeux de la prophylaxie post-exposition sont les suivants : l'oseltamivir pourrait prévenir l'infection par le virus de la grippe, mais il peut causer des effets secondaires (principalement nausées et vomissements), et il coûte cher. Si l'on opte pour un traitement ou une prophylaxie post-exposition pour un patient de ce groupe très limité, il est préférable de l'instaurer immédiatement, quel que soit le statut vaccinal contre la grippe, et de l'arrêter en cas de résultat négatif du test PCR pour la grippe.

11.5.2.9.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Indications pour un traitement antimicrobien
Nous ne recommandons pas les antiviraux chez les patients atteints (ou suspectés d'être atteints) de grippe.
Envisager l'oseltamivir uniquement chez les patients présentant un **risque très élevé d'évolution sévère,** indépendamment du statut vaccinal, de préférence moins de 48 heures après l'apparition des symptômes (CA):

- Les patients dont le système immunitaire est gravement affaibli, par exemple en raison d'une chimiothérapie récente ou d'un trouble immunitaire grave, et qui sont traités par un médecin spécialiste.
- Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale grave ou d'une maladie cardiaque ou pulmonaire grave, qui présentent un risque élevé de décompensation malgré la prise de médicaments.
- Les personnes âgées fragiles avec un score de 5, 6 ou 7 (fragilité légère, modérée, sévère) sur l'échelle de fragilité clinique (Rockwood et al., 2005).

Indications pour la prophylaxie post-exposition
Nous ne recommandons pas les antiviraux chez les patients atteints (ou suspectés d'être atteints) de grippe.
Envisager l'oseltamivir comme prophylaxie post-exposition uniquement chez les patients présentant un **risque très élevé d'évolution sévère,** indépendamment du statut vaccinal, de préférence moins de 48 heures après le contact avec la personne infectée (par exemple, infection avérée par le virus de la grippe au sein du foyer):

- Les patients dont le système immunitaire est gravement affaibli, par exemple en raison d'une

chimiothérapie récente ou d'un trouble immunitaire grave, et qui sont traités par un médecin spécialiste.
- Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale grave ou d'une maladie cardiaque ou pulmonaire grave, qui présentent un risque élevé de décompensation malgré la prise de médicaments.
- Les personnes âgées fragiles avec un score de 5, 6 ou 7 (fragilité légère, modérée, sévère) sur l'échelle de fragilité clinique (Rockwood et al., 2005).

11.5.2.9.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orientation d'un enfant aux urgences (CA):
- état clinique gravement détérioré (par exemple, tachypnée, dyspnée, hypoxémie, hypotension, tachycardie, confusion et/ou somnolence)
- apnées
- stridor chez le nourrisson < 6 mois
- respiration audible avec sialorrhée
- pleurs faibles, aigus ou continus
- < 50 % d'apport liquidien, > 12 heures sans miction
- bronchiolite chez le nourrisson < 3 mois
- pneumonie chez le nourrisson < 6 mois

*Critères de l'OMS : > 60 respirations/minute chez un nourrisson < 2 mois ; > 50 respirations/minute chez un nourrisson entre 2 et 11 mois ; > 40 respirations/minute chez un enfant > 11 mois.

Orientation d'un adulte aux urgences :

- les patients qui sont gravement malades (par exemple, tachypnée (entre autre, incapacité à prononcer des phrases complètes), dyspnée, hypoxémie, hypotension, tachycardie, confusion et/ou hébétude) (CA)

Orientation en cas d'augmentation ou de persistance des symptômes, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'évolution sévère (CA).

Pour les patients immunodéprimés, ne pas hésiter à consulter le médecin spécialiste traitant (CA).

11.5.2.9.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.9.4. Références

- Bouma, M., Cals, J., Greving, J., Jongerius, S., Loogman, M., Nijs, M., Van de Pol, A., Riezebos-Brilman, A., Spijkers, K., Van de Veerdonk, F., & Venekamp, R. (2022). NHG-behandelrichtlijn: Influenza (laatste aanpassing juli 2024). *https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/influenza*
- Butler, C. C., van der Velden, A. W., Bongard, E., Saville, B. R., Holmes, J., Coenen, S., Cook, J., Francis, N. A., Lewis, R. J., GodyckiCwirko, M., Llor, C., Chlabicz, S., Lionis, C., Seifert, B., Sundvall, P.-D., Colliers, A., Aabenhus, R., Bjerrum, L., Jonassen Harbin, N., … Verheij, T. J. (2020). oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomized controlled trial. Lancet (London, England), 395(10217), 42–52. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32982-4*
- Jefferson, T., Jones, M. A., Doshi, P., Del Mar, C. B., Hama, R., Thompson, M. J., Spencer, E. A., Onakpoya, I., Mahtani, K. R., Nunan, D., Howick, J., & Heneghan, C. J. (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(4), CD008965. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4*
- McLean, H. Q., Belongia, E. A., Kieke, B. A., Meece, J. K., & Fry, A. M. (2015). Impact of Late oseltamivir Treatment on Influenza Symptoms in the Outpatient Setting: Results of a Randomized Trial. Open Forum Infectious Diseases, 2(3), ofv100. *https://doi.org/10.1093/ofid/ofv100*
- Peters, P. H., Gravenstein, S., Norwood, P., De Bock, V., Van Couter, A., Gibbens, M., von Planta, T. A., & Ward, P. (2001). Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. Journal of the American Geriatrics Society, 49(8), 1025–1031. *https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49204.x*
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ : Canadian Medical Association

Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 173(5), 489–495. *https://doi.org/10.1503/cmaj.050051*

11.5.2.10. Rhinite

Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de rhinite (GRADE 1A).
Il n'existe actuellement aucun antiviral capable de prévenir les refroidissements et/ou ses complications ou de permettre une reprise plus rapide des activités quotidiennes.Par conséquent, il n'y a aucune indication d'utilisation d'antiviraux (GRADE 1C*).

11.5.2.10.1. Références

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine, 164*(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840

11.5.2.11. Coqueluche (Bordetella pertussis)

Il est peu probable que le traitement par antibiotiques entraîne un raccourcissement significatif de la durée de la maladie ou une réduction des symptômes chez les enfants de plus d'un an et les adultes. Un traitement antibiotique peut toutefois permettre une disparition plus rapide de la bactérie, évitant ainsi une infection secondaire chez les personnes à risque. L'objectif du traitement est de protéger les personnes à risque, voir le diagramme de flux des mesures post-exposition.
Dans les **crèches** peuvent être présentes des personnes vulnérables comme les nourrissons qui n'ont pas encore été complètement vaccinés ; pour cette raison, les enfants ou les membres du personnel présentant un lien épidémiologique ou ayant une coqueluche confirmée sont exclus des crèches pendant 48 heures après le début du traitement antibiotique ou pendant 14 jours à partir de l'apparition de la toux. En absence de traitement, nous recommandons une éviction pour une période de 14 jours à compter du jour du début de la toux (Departement Zorg Vlaanderen, 2024).
Belgique, la mère est vaccinée contre la coqueluche entre la 24e et la 32e semaine de grossesse, ce qui protège son enfant jusqu'à ce qu'il soit lui-même vacciné à 8, 12 et 16 semaines (Departement Zorg Vlaanderen, 2024).
Les exceptions où la protection est insuffisante malgré la vaccination de la mère sont les suivantes:

- < 2 semaines entre la vaccination de la mère et la naissance
- prématurité < 37 semaines
- utilisation d'immunosuppresseurs pendant la grossesse
- exsanguino-transfusion chez un bébé

Après la vaccination maternelle DTP (contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche), la transmission des anticorps de la mère à l'enfant est généralement tellement bonne que l'enfant est bien protégé contre la coqueluche (Amirthalingam et al., 2023) via detail n° 29 (De Bont et al., 2024)) pendant les 3 premiers mois après la naissance.
Déclarez (une suspicion de) coqueluche dans les 24 heures au service des maladies infectieuses de votre région : Departement Zorg (région flamande), AVIQ (région wallonne), Vivalis (région de Bruxelles-Capitale)

11.5.2.11.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Ne pas administrer de traitement antimicrobien aux enfants de plus d'un an ni aux adultes.
En cas de (suspicion de) coqueluche chez le nourrisson (< 1 an) : voir Indications d'une orientation vers un spécialiste.
Indications pour les mesures prophylactiques
Instituer des mesures post-exposition* si, dans la famille du patient (suspect d'être) atteint de la coqueluche (patient appelé « cas index »), il y a un nourrisson < 12 mois non protégé ou incomplètement protégé ou une personne enceinte > 34 semaines sans vaccination maternelle, voir diagramme de flux.

*Ces mesures post-exposition sont les suivantes:

- Antibiotiques pour tous les membres de la famille.
- Antibiotiques pour le patient « index » si < 3 semaines après l'apparition de la toux.
- Chez une femme enceinte > 34 semaines non protégée: vaccination maternelle.

Diagramme de flux des mesures post-exposition

Personne à risque dans la famille d'un patient atteint de coqueluche	**Vaccination maternelle pendant la grossesse**	**L'enfant suit le calendrier vaccinal de base**	**Prise en charge**
Enfant jusqu'à 1 mois	Non	N/A	Consulter un pédiatre et administrer des antibiotiques à tous les membres de la famille
Oui	N/A	Consulter un pédiatre	
Enfant > 1 mois à < 5 mois	Non / Oui	Non	Antibiotiques pour tous les membres de la famille
Non	Oui	Antibiotiques pour tous les membres de la famille	
Oui	Oui	Attentisme	
Enfant de 5 à 12 mois	Non / Oui	Non	Antibiotiques pour tous les membres de la famille
Non / Oui	Oui	Attentisme	
Enceinte > 34 semaines	Non	N/A	Antibiotiques pour les femmes enceintes et tous les membres de la famille et vaccination maternelle toujours recommandée.

11.5.2.11.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

En cas de (suspicion de) coqueluche (CA):

- Orienter immédiatement les nourrissons âgés de moins de 6 mois vers un spécialiste
- Consulter ou orienter les nourrissons âgés de 6 à 12 mois vers un spécialiste
- Orienter immédiatement vers un spécialiste en cas de symptomatologie sévère, indépendamment de l'âge (voir les critères d'orientation vers le spécialiste en cas d'infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants et les adultes

Après un contact avec une personne (suspecte d'être) atteinte de la coqueluche (CA):

• Consulter ou orienter les nourrissons < 1 mois vers un spécialiste (voir diagramme de flux)

11.5.2.11.3. Traitement antimicrobien

11.5.2.11.4. Références

- Altunaiji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(3), CD004404. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004404.pub3*
- Amirthalingam, G., Campbell, H., Ribeiro, S., Stowe, J., Tessier, E., Litt, D., Fry, N. K., & Andrews, N. (2023). Optimization of Timing of Maternal Pertussis Immunization From 6 Years of Postimplementation Surveillance Data in England. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious

Diseases Society of America, 76(3), e1129–e1139. *https://doi.org/10.1093/cid/ciac651*
- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten
- Departement Zorg Vlaanderen. (2024). Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis - Kinkhoest. Basistekst: LCI/Gr 03/2005, Laatst gewijzigd 12/2018 Vlaamse versie: Laatst gewijzigd 09/2024. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023- 03/Pertussis_2023.pdf

11.5.3. Infections peau et tissus mous

11.5.3.1. Acné

11.5.3.1.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Le traitement avec des agents non antibiotiques est le traitement de base de tout type d'acné et doit également être associé si un traitement antibiotique est instauré, afin de prévenir le **développement de la résistance** et d'augmenter l'effet du traitement (GRADE 1A).
L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques (GRADE 1A).
En cas d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, des antibiotiques locaux peuvent être ajoutés (GRADE 1A).
En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, un traitement avec des antibiotiques oraux (GRADE 1A) peut être instauré immédiatement. Ces antibiotiques doivent aussi être combinés avec des agents **non antibiotiques** topiques.

11.5.3.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.1.3. Références

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of Dermatology, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acné - Guide de pratique clinique national – 2017 *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b*
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). Norme NHG Acné (Troisième révision).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.

11.5.3.2. Impétigo

11.5.3.2.1. Positionnement des antibiotiques

En cas de lésions limitées, un traitement avec un antibiotique topique (GRADE 1A) est suffisant. En cas de lésions étendues, d'échec du traitement local, d'adénopathies ou de symptômes systémiques, l'utilisation d'antibiotiques per os (GRADE 1C*) est impérative.
En cas d'infections récidivantes fréquentes ou résistantes au traitement ou si plusieurs membres de la famille sont concernés, un échantillon doit être prélevé pour la détection du SARM (staphylocoque doré résistant à la méthicilline) ou du *S. aureus* produisant de la leucocidine de Panton-Valentine (PVL+) (GRADE 1C*). Le choix de l'antibiotique se fait alors sur la base de l'antibiogramme.
En cas de portage du SARM ou de S. aureus PVL+, il peut être conseillé de décoloniser le patient et les membres de la famille. Pour plus de détails sur la politique à adopter, voir le chapitre sur S. aureus et le SARM.

11.5.3.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.2.2.1. Traitement local
11.5.3.2.2.2. Traitement par voie orale

11.5.3.2.3. Références

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. La Revue Prescrire, Février 2018, Tome 38 N° 421
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs andTechnologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in peaople without active /invasive infection. Braldley, S.F. BMJ Clin Evid, 2011, 2011 : 0923. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/*
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. BMJ Clin Evid, 2011, 2010 :0922. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/*

11.5.3.3. Cellulite et érysipèle

11.5.3.3.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé. En cas de signes systémiques importants d'infection, d'immunosuppression et chez les enfants de moins de 3 ans, l'hospitalisation pour antibiothérapie IV et monitoring est recommandée (GRADE 1C*).

11.5.3.3.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.3.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). Norme NHG Infections cutanées bactériennes (Deuxième révision).
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Ferreira, A., MJ. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection, 2016. 44(5): p. 607-15.

11.5.3.4. Morsures

11.5.3.4.1. Positionnement des antibiotiques

Ces recommandations se limitent aux morsures de chats, de chiens ou d'humains.

1. Une *prophylaxie* **antibiotique doit être administrée dans les cas suivants :**

- morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage (GRADE 1B).
- morsures profondes et morsures avec contusion (GRADE 1C*)
- patients à risque : immunodéprimés, ayant un risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire (GRADE 1C*)
- si la plaie est immédiatement suturée

2. L'*infection d'une morsure* **doit toujours être traitée avec des antibiotiques (GRADE 1C*).**

En cas de morsure, il faut toujours vérifier le statut vaccinal tétanique (vacciner si nécessaire) et évaluer un risque éventuel de rage.

11.5.3.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.4.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- FR - Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier. BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtwonden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. Infection & Chemotherapy, 2017. 49(4): p. 301-325.

11.5.3.5. Herpès labial

11.5.3.5.1. Positionnement des agents antiviraux

Herpès labial est **autolimitant** en 8 à 10 jours.
Le traitement antiviral procure un soulagement un peu plus rapide de la douleur (+/- une demi-journée) et une guérison légèrement plus rapide (+/- 1 jour) (GRADE 1B). L'effet est pratiquement identique entre un traitement local ou per os. Les moyens locaux sont donc préférés en raison du risque plus faible d'effets secondaires potentiellement graves.
La prévention des récidives des épisodes d'herpès labial par traitement local n'est pas recommandée en raison du manque de preuves sur son effet. Chez les patients immunodéprimés ou présentant des récidives très fréquentes et sévères, les effets du traitement préventif oral sont limités (GRADE 2B).

11.5.3.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.5.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- 2. NHG Behandelrichtlijn 2017 *https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis*
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). The Cochrane database of systematic reviews(8),

11.5.3.6. Varicelle et herpès zoster (zona)

11.5.3.6.1. Varicelle: positionnement des agents antiviraux

La varicelle est une affection autolimitante et généralement bénigne. Chez les nouveau-nés, les enfants de plus de 12 ans, les adultes, les femmes enceintes et les patients immunodéprimés immunosuppresseurs, le risque de complications parfois sévères est accru.
L'administration chez les personnes en bonne santé d'un antiviral dans les 24 heures qui suivent l'apparition de l'éruption diminue la durée de la fièvre d'un jour et limite le nombre de lésions (GRADE 1B). Il n'existe pas de recherche sur l'effet du traitement antiviral sur les complications (y compris la pneumonie).
Le traitement antiviral n'est pas recommandé chez les enfants en bonne santé en raison de son évolution favorable (GRADE 1B).
Un traitement antiviral peut être envisagé chez les enfants plus âgés, à partir de 12 ans et chez les adultes (GRADE 1B).
En cas d'aggravation ou de complications, chez les patients immunodéprimés et les nouveau-nés, il est

recommandé d'administrer un traitement antiviral par voie intraveineuse (GRADE 1C*). Pendant la grossesse, il faut consulter le gynécologue et, si nécessaire, initier le traitement également par voie intraveineuse (GRADE 1C*).

11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): positionnement des agents antiviraux

Chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique, un traitement antiviral systémique est nécessaire.
Dans les autres cas, l'instauration d'un traitement antiviral dans les 72 heures qui suivent l'apparition de l'éruption n'a aucun effet sur l'incidence des douleurs postzostériennes après 4 et 6 mois (grade 1A). Il est possible que les douleurs diminuent de manière limitée après 4 semaines (GRADE 2B).
Selon les experts, un traitement antiviral peut être envisagé chez les patients de plus de 60 ans (chez lesquels les névralgies postzostériennes sont plus fréquentes) en cas de lésions importantes et si la douleur précède l'éruption (GRADE 2C).

11.5.3.6.3. Traitement antimicrobien

11.5.3.6.4. Références

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? Medwave, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Fiche de transparence Zona. Extrait de *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/82/summary*
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. The Cochrane database of systematic reviews, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2
- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. BMJ clinical evidence, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. The Cochrane database of systematic reviews(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

11.5.3.7. Maladie de Lyme - Erythème migrant (EM)

L'érythème migrant est la manifestation clinique de la borréliose de Lyme qui peut apparaître rapidement (dans les 3 à 30 jours) après une morsure de tique infectée. L'érythème migrant est bénin et est généralement autolimitant.
Cependant, une petite proportion des patients développera plus tard des manifestations plus sévères de la borréliose de Lyme.

11.5.3.7.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Le début du traitement aux antibiotiques pendant la phase d'érythème migrant réduit le risque de présenter ultérieurement des formes plus graves de borréliose de Lyme (GRADE 1B).
En Europe, il n'existe aucune indication d'antibiothérapie prophylactique (GRADE 1A) en cas de morsure de tique. Le traitement ne commence qu'après apparition de l'érythème migrant ou d'autres signes de la maladie de borréliose de Lyme. Une sérologie positive sans signe clinique n'est pas une indication pour le traitement antibiotique (GRADE 1A).
Pour le traitement des stades ultérieurs de la borréliose de Lyme, il faut référer à la deuxième ligne.

11.5.3.7.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.7.3. Références

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. La revue Prescrire Mai 2015, Tome 35, N° 37

- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- BAPCOC (2016) Borréliose de Lyme (infection à Borrelia) *https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations- borreliose-de-lyme-2017.pdf*

11.5.3.8. Scabies (Gale)

11.5.3.8.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Le traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local (GRADE 1B).
Tous les cohabitants et les contacts intimes doivent être traités en même temps et les vêtements et la literie doivent être décontaminés (GRADE 1C*).

11.5.3.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.8.3. Références

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from *https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf*
- *CBIP Folia avril 2015. Traitement de la gale.*

11.5.3.9. Mastite du postpartum

11.5.3.9.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Le traitement de base de la mastite consiste à éviter la stase de lait en vidant correctement le sein, par allaitement, drainage manuel ou tire-lait (GRADE 1C*).
Un traitement antibiotique est recommandé si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est également infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement et/ou si la culture du lait est positive (GRADE 1C*).

11.5.3.9.2. Traitement antimicrobien

L'allaitement peut être poursuivi avec tous les traitements ci-dessous.

11.5.3.9.3. Références

- Adaptation des recommandations e Duodecim : 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien Danhieux (2018). Disponible via: *https://www.icho-info.be/application/content/thesislist*
- Mastite puerpérale – 2017. *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000*
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode*

11.5.3.10. Candidoses et autres mycoses cutanées (Intertrigo ; dermatite des langes ; tinea pedis, corporis, cruris)

11.5.3.10.1. Indications pour un traitement antimicrobien

ISi les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes, un **ltraitement antimicrobien local** (GRADE 1B) constitue le traitement de premier choix aussi bien pour les infections à Candida

que pour les infections fongiques de la peau (GRADE 1B).
En cas d'échec thérapeutique du traitement local de l'infection, un traitement oral peut être instauré (GRADE 1B).

11.5.3.10.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.10.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019.*https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

11.5.3.11. Candidose oropharyngée

11.5.3.11.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines. Le traitement peut raccourcir la durée des symptômes.
Chez les adultes, les causes sous-jacentes (par exemple, mauvaise hygiène des prothèses dentaires) doivent être traitées, afin de permettre une guérison durable.
Si le traitement est jugé nécessaire en raison de douleurs ou de problèmes nutritionnels, le **traitement local** constitue le premier choix (GRADE 1B). En cas d'échec thérapeutique, un **traitement systémique** peut être envisagé (GRADE 1B). Dans ce cas, les nourrissons de moins de 1 mois sont référés au pédiatre.

11.5.3.11.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.11.3. Références

- 1. Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. Revistas. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Drug design, development and therapy, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). BMJ clinical evidence, 2013

11.5.3.12. Onychomycose

11.5.3.12.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Pour les onychomycoses, le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré (GRADE 1C*) mais peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).
Chez les **enfants** l'onychomycose est très rare. Les traitements disponibles sont off-label et ne devraient, de préférence, être instaurés qu'après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).
L'effet du traitement ne peut pas être évalué directement. Une réponse clinique et mycologique optimale n'est obtenue que 6 à 9 mois après le traitement de l'infection des ongles. L'effet esthétique n'est souvent pas satisfaisant.

11.5.3.12.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.12.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence, 2014.

11.5.4. Infections urogénitales

11.5.4.1. Cystite aiguë

La cystite est une affection gênante, habituellement inoffensive, qui peut guérir spontanément en une semaine. Avec un traitement antibiotique, les symptômes disparaissent généralement plus rapidement. Les symptômes peuvent persister pendant plusieurs jours après la fin du traitement.
Il n'y a souvent pas de cause claire expliquant la survenue ou la récidive d'une cystite. On retrouve généralement au moins un facteur de risque accru de cystite.
Recommander les **mesures suivantes :**

- boire abondamment (jusqu'à 3 litres par jour ; pour ce conseil, tenir compte des comorbidités telles que linsuffisance cardiaque) (Hooton et al., 2018)
- vider complètement la vessie
- en cas de besoin pressant, ne pas retarder la miction
- vider la vessie après les rapports sexuels
- le cas échéant : reconsidérer l'utilisation de préservatifs/pessaires avec des lubrifiants spermicides

Indiquer aux patients de contacter immédiatement le médecin généraliste (de garde) en cas d'aggravation des symptômes (fièvre, malaise général) (Klinkhamer et al., 2025).

11.5.4.1.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Envisager l'attentisme en cas de cystite aiguë chez **une femme en bonne santé qui n'est pas enceinte** et qui n'a pas d'antécédents de pyélonéphrite.
Discuter avec la femme des différentes options de traitement (attentisme, antibiotiques, prescription différée d'antibiotiques), voir *la carte des options*.
Instaurer quand même un traitement antibiotique si l'infection urinaire persiste pendant plus d'une semaine sous traitement antidouleur.
L'administration d'antibiotiques et l'envoi d'un échantillon d'urine pour culture et antibiogramme en cas de cystite aiguë sont **indiqués pour tous les autres groupes à risque:**

- Femmes atteintes de diabète sucré, patients immunodéprimés, anomalies des reins/voies urinaires ou antécédents de pyélonéphrite
- Femmes enceintes
- Hommes
- Enfants de moins de 12 ans

À discuter chez les patientes ⩾ 12 ans en bonne santé qui ne sont pas enceintes et présentent **⩾ 3 infections urinaires par an** sans cause sous-jacente:

- la possibilité d'une prophylaxie avec l'extrait de canneberge (cranberry)*, l'estriol vaginal** (chez les femmes ménopausées) ou des antibiotiques postcoïtaux/ continus, voir *la carte des options*
- la possibilité d'un autotraitement pendant 6 à 12 mois maximum

* *Ne pas utiliser l'extrait de canneberge (cranberry) chez les personnes âgées*
** *Réévaluer l'utilisation de l'estriol ou de l'estradiol par voie vaginale au moins une fois par an. Estriol en ovules/crème ou comprimés d'estradiol. Commencer par une application par jour pendant 2 semaines, suivie d'un traitement d'entretien d'une application deux fois par semaine.*

Le traitement de la **bactériurie asymptomatique n'est recommandé** pour aucun groupe de patients, à l'exception des femmes enceintes.

11.5.4.1.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Adulte:

- Signes d'anomalies sous-jacentes, telles que la rétention urinaire, la miction difficile, les calculs rénaux ou vésicaux et les tumeurs de la vessie ou du petit bassin (CA).
- Hommes présentant > 1 infection urinaire dans un laps de temps relativement court (arbitraire : 2 infections en six mois) (CA).

Enfant:

Directement:

- Enfants sous traitement antimicrobien dont l'état ne s'améliore pas dans les 48 heures (CA).
- Enfants non formés à la propreté chez qui un recueil des urines à mi-jet a échoué et une poche urinaire n'a pas permis d'exclure une infection des voies urinaires (sondage indiqué) (CA).
- En cas de jet mictionnel faible durant l'infection, ou si l'on suspecte une autre pathologie obstructive ou si une masse est palpable dans l'abdomen (CA).

Dans les 6 semaines après l'infection:

- Garçons présentant une infection urinaire (CA).
- Deux infections urinaires, dont au moins une avec de la fièvre (CA).
- Trois infections urinaires sans fièvre (CA).
- Une infection urinaire par un agent pathogène autre que l'E. coli (CA) (chez les enfants, c'est associé à un risque accru d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles sousjacentes et à un risque accru de complications).

11.5.4.1.3. Traitement antimicrobien

11.5.4.1.4. Références

- Fihn, S. D., Boyko, E. J., Normand, E. H., Chen, C. L., Grafton, J. R., Hunt, M., Yarbro, P., Scholes, D., & Stergachis, A. (1996). Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. American Journal of Epidemiology, 144(5), 512–520. *https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008958*.
- Gágyor, I., Bleidorn, J., Kochen, M. M., Schmiemann, G., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2015). Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ (Clinical Research Ed.), 351, h6544. *https://doi.org/10.1136/bmj.h6544*
- Geerlings, S. E. (2008). Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. International Journal of Antimicrobial Agents, 31 Suppl 1, S54-7. *https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.042*.
- Grigoryan, L., Trautner, B. W., & Gupta, K. (2014). Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA, 312(16), 1677–1684. *https://doi.org/10.1001/jama.2014.12842*.
- Gupta, K., Hooton, T. M., Roberts, P. L., & Stamm, W. E. (2001). Patientinitiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Annals of Internal Medicine, 135(1), 9–16. *https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00004*.
- Hooton, T. M., Vecchio, M., Iroz, A., Tack, I., Dornic, Q., Seksek, I., & Lotan, Y. (2018). Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine, 178(11), 1509–1515. *https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4204*
- Huttner, A., Verhaegh, E. M., Harbarth, S., Muller, A. E., Theuretzbacher, U., & Mouton, J. W. (2015).

Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 70(9), 2456–2464. *https://doi.org/10.1093/jac/dkv147*

- Ingalsbe, M. L., Wojciechowski, A. L., Smith, K. A., & Mergenhagen, K. A. (2015). Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. Therapeutic Advances in Urology, 7(4), 186–193. *https://doi.org/10.1177/1756287215581556*
- Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., Vogelvang, T. E., Verhoeven, C. J. M., Langenveld, J., Woiski, M., Oudijk, M. A., van der Ven, J. E. M., Vlegels, M. T. W Kuiper, P. N., Feiertag, N., Pajkrt, E., de Groot, C. J. M., Mol, B. W. J., & Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet. Infectious Diseases, 15(11), 1324–1333. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5*
- Klinkhamer, S., Geerlings, S., Knottnerus, B., Platteel, T., Reuland, E., Schep-Akkerman, A., Van Erp, N., Verbree-Willemsen, L., Verburg, A., Visser, H., & Wolters, R. (2025). NHG-standaard: Urineweginfecties. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties*.
- Knottnerus, B. J., Geerlings, S. E., Moll van Charante, E. P., & ter Riet, G. (2013). Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. BMC Family Practice, 14, 71. *https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-71*
- Koeijers, J. J., Verbon, A., Kessels, A. G. H., Bartelds, A., Donkers, G., Nys, S., & Stobberingh, E. E. (2010). Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. Urology, 76(2), 336–340. *https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.02.052*
- Kontogiannis, D. S., Agoranou, M. E., Dimitriadis, F., Skouteris, V. M., & Falagas, M. E. (2025). Fosfomycin for the treatment of patients with bacterial prostatitis: a systematic review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical icrobiology, 44(8), 1835–1848. *https://doi.org/10.1007/s10096-025-05173-x*
- Köves, B., Cai, T., Veeratterapillay, R., Pickard, R., Seisen, T., Lam, T. B., Yuan, C. Y., Bruyere, F., Wagenlehner, F., Bartoletti, R., Geerlings, S. E.,Pilatz, A., Pradere, B., Hofmann, F., Bonkat, G., & Wullt, B. (2017). Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. European Urology, 72 (6), 865–868. *https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.014*
- Kronenberg, A., Bütikofer, L., Odutayo, A., Mühlemann, K., da Costa, B. R., Battaglia, M., Meli, D. N., Frey, P., Limacher, A., Reichenbach, S., & Jüni, P. (2017). Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double
- blind trial. BMJ (Clinical Research Ed.), 359, j4784. *https://doi.org/10.1136/bmj.j4784*
- Mody, L., & Juthani-Mehta, M. (2014). Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 311(8), 844–854. *https://doi.org/10.1001/jama.2014.303*
- Muller, A. E., Verhaegh, E. M., Harbarth, S., Mouton, J. W., & Huttner, A. (2017). Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 23(6), 355–362. *https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.003*
- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., JuthaniMehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases
- Society of America. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 68(10), 1611–1615. *https://doi.org/10.1093/cid/ciz021*
- Perrotta, C., Aznar, M., Mejia, R., Albert, X., & Ng, C. W. (2008). Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD005131.pub2*
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2*

- Vik, I., Bollestad, M., Grude, N., Bærheim, A., Damsgaard, E., Neumark, T., Bjerrum, L., Cordoba, G., Olsen, I. C., & Lindbæk, M. (2018). Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women -A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Medicine, 15(5), e1002569. *https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002569*
- Vinken, J. E. M., Mol, H. E., Verheij, T. J. M., van Delft, S., Kolader, M., Ekkelenkamp, M. B., Rutten, G. E. H. M., & Broekhuizen, B. D. L. (2018). Antimicrobial resistance in women with urinary tract infection in primary care: No relation with type 2 diabetes mellitus. Primary Care Diabetes, 12(1), 80–86. *https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.08.003*
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*
- Williams, G., Stothart, C. I., Hahn, D., Stephens, J. H., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2023). Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(11). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub7*
- Wong, E. S., McKevitt, M., Running, K., Counts, G. W., Turck, M., & Stamm, W. E. (1985). Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. Annals of Internal Medicine, 102(3), 302–307. *https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-3-302*

11.5.4.2. Infections urinaires avec invasion tissulaire (pyélonéphrite, prostatite)

Une infection urinaire accompagnée de fièvre est une affection qui peut être grave et qui nécessite un traitement antibiotique. Instaurer le traitement sans attendre de connaître les résultats de la culture d'urine et de la détermination de la résistance. Le résultat de la culture peut justifier un changement d'antibiotique. (Klinkhamer et al., 2025)
- Conseiller aux patients de boire beaucoup de liquide.
- Conseiller aux patients de prendre contact pour connaître le résultat de la culture.
- Conseiller aux patients de prendre contact si, après 48 heures, les symptômes ne se sont pas améliorés ou se sont aggravés.

11.5.4.2.1. Indications pour un traitement antimicrobien

En cas d'infection urinaire accompagnée de signes d'invasion tissulaire (notamment fièvre), traiter **immédiatement** avec un antibiotique.

11.5.4.2.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

- **Adultes**
  - Femmes enceintes
  - Adultes atteints de pyélonéphrite avec calculs rénaux (suspectés ou déjà connus) (CA)
  - Adultes dont l'état ne s'améliore pas sous traitement antimicrobien dans les 48 heures (CA)
  - Patients présentant une suspicion de sepsis (hypotension, tachycardie, tachypnée, frissons) (CA)
- **Enfants**
  - Enfants de moins de 3 mois présentant une fièvre sans foyer infectieux localisé (tout enfant de moins d'1 mois qui a de la fièvre) (CA).
  - Enfants atteints (ou suspecté d'être atteints) d'une infection urinaire, gravement malades et/ou présentant des vomissements (CA).
  - Enfants sous traitement antimicrobien dont l'état ne s'améliore pas dans les 48 heures (CA).
  - Diagnostic : Enfants non formés à la propreté chez qui un prélèvement d'urine à mi-jet a échoué et une poche urinaire n'a pas permis d'exclure une infection des voies urinaires (sondage indiqué) (CA).
  - Diagnostic : En cas de jet mictionnel faible durant l'infection, ou si une masse est palpable dans l'abdomen (CA).

  Orienter vers un pédiatre dans les 6 semaines suivant l'infection:

- Garçons présentant une infection urinaire (CA).
- Deux infections urinaires, dont au moins une avec de la fièvre (CA).
- Trois infections urinaires sans fièvre (CA).
- Une infection urinaire par un agent pathogène autre que l'E. coli (compte tenu du risque accru d'anomalies anatomiques) (CA).
- Enfants > 1 mois et < 2 ans présentant une infection urinaire avec de la fièvre avant l'échographie (anomalies de forme, de taille et de position des reins et/ou dilatation du bassinet, des calices et/ou de l'uretère) (CA).

11.5.4.2.3. Traitement antimicrobien

Traitement empirique (à adapter en fonction de l'antibiogramme):

11.5.4.2.4. Références

- Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2005). Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstetrics and Gynecology, 105(1), 18–23. *https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0*
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., Saint, S., Schaeffer, A. J., Tambayh, P. A., Tenke, P., Nicolle, L. E., & Infectious Diseases Society of America.(2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheterassociated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 50(5), 625–663. *https://doi.org/10.1086/650482*
- Karachalios, G. N. (1985). Randomized comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and co-trimoxazole in the treatment of acute urinary tract infections in adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 28(5), 693–694. *https://doi.org/10.1128/AAC.28.5.693*
- Klinkhamer, S., Geerlings, S., Knottnerus, B., Platteel, T., Reuland, E., Schep-Akkerman, A., Van Erp, N., Verbree-Willemsen, L., Verburg, A., Visser, H., & Wolters, R. (2025). NHG-standaard: Urineweginfecties. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties*
- Ladhani, S., & Gransden, W. (2003). Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Archives of Disease in Childhood, 88(5), 444–445. *https://doi.org/10.1136/adc.88.5.444*
- Nicolle, L. E. (2005). Catheter-related urinary tract infection. Drugs & Aging, 22(8), 627–639. *https://doi.org/10.2165/00002512-200522080-00001*
- Raz, R., Schiller, D., & Nicolle, L. E. (2000). Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. The Journal of Urology, 164(4), 1254–1258.
- Ulleryd, P., Zackrisson, B., Aus, G., Bergdahl, S., Hugosson, J., & Sandberg, T. (1999). Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. BJU International, 84(4), 470–474. *https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00164.x*
- van Nieuwkoop, C., van der Starre, W. E., Stalenhoef, J. E., van Aartrijk, A. M., van der Reijden, T. J. K., Vollaard, A. M., Delfos, N. M., van 't Wout, J. W., Blom, J. W., Spelt, I. C., Leyten, E. M. S., Koster, T., Ablij, H. C., van der Beek, M. T., Knol, M. J., & van Dissel, J. T. (2017). Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC Medicine, 15(1), 70. *https://doi.org/10.1186/s12916-017-0835-3* Premiers Choix Prescrire. Pyélonéphrite aiguë simple chez un adulte. Actualisation Février 2018.

11.5.4.3. Orchi-epididymitis

Chez les adultes et chez les adolescents sexuellement actifs, l'épididymite est généralement causée par une infection bactérienne, souvent transmise sexuellement, ou par la migration d'**agents pathogènes depuis l'urètre ou la vessie.**

Les agents pathogènes isolés les plus courants sont les **Enterobacterales (principalement E. coli), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhoeae.** En cas de culture et de TAAN négatifs, une autre étiologie (virale, inflammatoire, auto-immune) doit être envisagée.

Planifier un contrôle après 1 semaine pour discuter des résultats (Verlee & Bouma, 2016) ou après 3 jours en cas d'épididymite en rapport avec une infection sexuellement transmissible (IST) (AB et al., 2023). Ajuster le traitement si nécessaire, en fonction de la culture d'urine et/ou de l'IST. En cas de résultats négatifs, poursuivre le traitement à moins qu'il n'y ait pas d'amélioration (NHG, 2016). Les symptômes de sensibilité et de gonflement peuvent persister pendant quelques semaines après la fin du traitement antibiotique, mais la guérison devrait se poursuivre.
Chez les, l'étiologie n'est généralement pas claire, et une pathologie sous-jacente est découverte dans environ 25 % des **garçons prépubères** cas. La culture d'urine est généralement négative (85 %), et, contrairement à ce que l'on observe chez les garçons plus âgés, une maladie sexuellement transmissible est très rare. Un traitement de soutien (repos et analgésiques) est généralement suffisant.

11.5.4.3.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Traiter l'orchi-épididymite avec des antibiotiques chez les adultes et les adolescents sexuellement actifs.
Chez les garçons prépubères, traiter l'orchi-épididymite avec des antibiotiques uniquement en présence d'une pyurie ou d'une culture d'urine positive (10-15%) (pour le choix des antibiotiques, voir le chapitre Infections urinaires avec invasion tissulaire). Dans la plupart des cas, un traitement de soutien (repos et analgésiques) suffit.

11.5.4.3.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

- épididymite chez un patient gravement malade (urgence)
- en cas de doute diagnostique (diagnostic différentiel : torsion) chez un patient prépubère présentant une tuméfaction du testicule, s'assurer qu'il est orienté vers un spécialiste pour un examen d'imagerie (CA)
- absence d'amélioration des symptômes dans les 72 heures suivant un traitement adéquat
- récidive, suspicion de pathologie sous-jacente et persistance de la douleur ou de la tuméfaction après traitement antibiotique (par exemple, en cas d'abcès ou d'épididymite dus à un autre micro-organisme).

11.5.4.3.3. Traitement antimicrobien

Traitement empirique (à ajuster si nécessaire après 72 heures sur la base de la culture et de l'antibiogramme).

11.5.4.3.4. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- BASHH. (2020). National guideline for the management of epididymo-orchitis. *https://www.bashh.org/resources/7/epididymoorchitis_2020/*
- Bonkat, G., Kranz, J., Cai, T., Geerlings, S., Köves, B., Pilatz, A., Medina-Polo, J., Schneidewind, L., Schubert, S., & Veeratterapillay, R. (2025). EAU Guidelines on Urological Infections. *https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025.pdf*
- CDC. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines:Epididymitis. *https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/epididymitis.htm*
- Cristoforo, T. A. (2021). Evaluating the Necessity of Antibiotics in the Treatment of Acute Epididymitis in Pediatric Patients: A Literature Review of Retrospective Studies and Data Analysis. Pediatric Emergency Care, 37(12), e1675–e1680. *https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001018*
- Eickhoff, J. H., Frimodt-Møller, N., Walter, S., & Frimodt-Møller, C. (1999). A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU International, 84(7), 827–834. *https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00252.x*
- Páez-Canro, C., Alzate, J. P., González, L. M., Rubio-Romero, J. A., Lethaby, A., & Gaitán, H. G. (2019). Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(3). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2*

- Pilatz, A., Hossain, H., Kaiser, R., Mankertz, A., Schüttler, C. G., Domann, E., Schuppe, H.-C., Chakraborty, T., Weidner, W., & Wagenlehner, F. (2015). Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. European Urology, 68(3), 428–435. *https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.005*
- Radmayr, C., Bogaert, G., Bujons, A., Burgu, B., Castagnetti, M., 't Hoen, L. A., O'Kelly, F., Pakkasjärvi, N. A., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y. F. H., & Silay, M. S. (2025). EAU Guidelines on Paediatric Urology. *https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/fullguideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2025.pdf*
- Verlee, L., & Bouma, M. (2016). NHG-behandelrichtlijn: Acute epididymitis bij volwassenen. *https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/acute-epididymitis-bij-volwassenen*

11.5.4.4. Maladie inflammatoire pelvienne (MIP)

Envisager rapidement un diagnostic de MIP chez les femmes en âge de procréer présentant des douleurs abdominales basses ou pelviennes, des annexes sensibles et/ou augmentées de volume et des douleurs lors de l'examen gynécologique, si une autre cause expliquant les symptômes semble peu probable. Une CRP augmentée, de la fièvre, des pertes vaginales plus abondantes, purulentes ou mucopurulentes, des antécédents d'IST et des facteurs de risque d'IST augmentent la probabilité du diagnostic de MIP. La sensibilité et la spécificité de la détermination de la CRP pour le diagnostic de MIP varient considérablement dans la littérature, avec une moyenne de respectivement 85 % et 80 %. Un dosage de la CRP peut être utile, mais un taux de CRP bas n'exclut pas une MIP.
L'objectif du traitement est de réduire les symptômes, de raccourcir la durée de la maladie et de prévenir les conséquences négatives de la MIP. La MIP peut avoir de graves conséquences à court terme (abcès) et à long terme (problèmes de fertilité, grossesse extra-utérine). Lors des explications, il convient d'accorder une attention particulière à la prévention de la récidive ; en cas de récidive, la probabilité de conséquences négatives à long terme augmente de manière significative.
Tester initialement pour détecter une infection à chlamydia et la gonorrhée, ne pas tester pour *Mycoplasma genitalium*.
En cas d'IST avérée, évoquer la mise en garde et le traitement des partenaires, y compris des ex-partenaires, même s'ils ne présentent aucun symptôme (voir IST asymptomatique et traitement des partenaires) (Bouma et al., 2020).

11.5.4.4.1. Indications pour un traitement antimicrobien

En cas d'infection génitale haute ou de suspicion d'infection génitale haute, traiter avec des antibiotiques.
- Programmer un contrôle après 2-3 jours pour évaluer l'effet du traitement instauré.
- Programmer un contrôle après 1 semaine pour discuter des résultats et évaluer l'évolution clinique.

11.5.4.4.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orienter vers un gynécologue dans les cas suivants (CA):
- Maladie générale sévère, peut-être s'agit-il d'un abcès tuboovarien (urgence).
- Grossesse et infection génitale haute: immédiatement.
- Doute concernant le diagnostic, notamment sur l'évaluation du toucher vaginal.
- Effet insuffisant des antibiotiques lors des contrôles après 2-3 jours et 1 semaine.

Envisager d'adresser la patiente à un spécialiste en cas d'immunodépression.

11.5.4.4.3. Traitement antimicrobien

Compte tenu de l'origine polymicrobienne probable, germes responsables d'IST (comme la chlamydia) et/ou bactéries anaérobies, administrer un traitement empirique à large spectre.
Ajuster le traitement si nécessaire lors de l'identification de l'agent pathogène en cause. L'arrêt progressif du traitement initial sur la base d'un test négatif n'est pas indiqué.

11.5.4.4.4. Références

- Bouma, M., van Dam, A., Dekker, J., van Kesteren, P., Ketel, I., Schep-Akkerman, A., Verlee, L., Weersma, R.,

Wennekes, R., & Wewerinke, A. (2020). NHG-standaaard: Pelvic inflammatory disease. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pelvicinflammatory-disease*.
- Hay, P. E., Kerry, S. R., Normansell, R., Horner, P. J., Reid, F., Kerry, S. M., Prime, K., Williams, E., Simms, I., Aghaizu, A., Jensen, J., & Oakeshott, P. (2016). Which sexually active young female students are most at risk of pelvic inflammatory disease? A prospective study. Sexually Transmitted Infections, 92(1), 63–66. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052063*.
- Petrina, M. A. B., Cosentino, L. A., Wiesenfeld, H. C., Darville, T., & Hillier, S. L. (2019). Susceptibility of endometrial isolates recovered from women with clinical pelvic inflammatory disease or histological endometritis to antimicrobial agents. Anaerobe, 56, 61–65. *https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.02.005*
- Savaris, R. F., Fuhrich, D. G., Maissiat, J., Duarte, R. V, & Ross, J. (2020). Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010285.pub3*.
- Schindlbeck, C., Dziura, D., & Mylonas, I. (2014). Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. Archives of Gynecology and Obstetrics, 289(6), 1263–1269. *https://doi.org/10.1007/s00404-014-3150-7*.
- Simms, I., Stephenson, J. M., Mallinson, H., Peeling, R. W., Thomas, K., Gokhale, R., Rogers, P. A., Hay, P., Oakeshott, P., Hopwood, J., Birley, H., & Hernon, M. (2006). Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Infections, 82(6), 452–457. *https://doi.org/10.1136/sti.2005.019539*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*.

11.5.4.5. Vulvo-vaginite aiguë

La **vaginose bactérienne** est due à un déséquilibre entre les différentes bactéries, le nombre de lactobacilles ayant diminué et le nombre et la diversité des bactéries anaérobies ayant augmenté. Ce déséquilibre s'accompagne d'une augmentation des sécrétions, qui dégagent une odeur désagréable (car les bactéries anaérobies produisent de l'ammoniaque), et se résout souvent spontanément. Si l'on n'est pas certain du diagnostic, on peut, en fonction des symptômes et en concertation avec la patiente, opter pour un traitement d'essai ou pour l'attentisme. Pendant la grossesse, il existe un risque légèrement plus élevé d'accouchement prématuré, de fausse couche tardive et d'infection chez la mère, mais il n'a pas été démontré que le traitement réduisait le risque d'accouchement prématuré.

D'après les estimations, la **candidose vulvo-vaginale** est la deuxième cause la plus fréquente de vaginite, après la vaginose bactérienne. Le Candida albicans est responsable d'environ 85 à 90 % des infections à candida, le Candida glabrata étant responsable de la quasi-totalité des autres 10 % (Martin Lopez, 2015). Les levures et les bactéries sont présentes dans le vagin dans les conditions physiologiques normales. Lorsque l'équilibre entre les levures et les bactéries est perturbé, une infection fongique peut se développer, avec pour symptômes des démangeaisons et des pertes blanches. Les infections à candida sont plus fréquentes en cas de grossesse, de traitement aux oestrogènes, d'utilisation d'antibiotiques à large spectre, de diabète sucré ou d'immunité déficiente, mais il arrive régulièrement qu'aucun de ces facteurs ne soit présent. L'infection fongique peut disparaître spontanément. Dans certains cas, l'infection fongique peut provoquer des symptômes graves ou être persistante (groupe de travail NHG Fluor vaginalis, 2024).

Le **Trichomonas vaginalis** est responsable d'une IST associée à des complications pendant la grossesse, comme la rupture prématurée de la poche des eaux, l'accouchement prématuré et un faible poids de naissance (Cotch et al., 1997). Cependant, rien ne prouve que le traitement de l'infection à Trichomonas pendant la grossesse avec du métronidazole réduise cette morbidité périnatale. Effectuer une anamnèse des IST, et, sur cette base, effectuer si nécessaire des tests complémentaires pour détecter une IST.

Il faut tenir compte du fait que les excipients des crèmes vaginales affectent le latex des préservatifs et des pessaires (y compris les anneaux contraceptifs), ce qui réduit la fiabilité de la contraception et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant le traitement et jusqu'à trois jours après.

11.5.4.5.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Vaginose bactérienne

- Le traitement antibiotique n'est indiqué chez la femme, qu'elle soit enceinte ou non, qu'en cas de symptômes gênants.
- Une prophylaxie médicamenteuse pour prévenir les récidives n'est pas recommandée.
- Le traitement du ou des partenaires sexuels n'est généralement pas recommandé. Sur la base d'une récente étude contrôlée randomisée (RCT), le traitement du partenaire permanent peut être envisagé en cas de vaginose bactérienne récurrente (Vodstrcil et al., 2025).

Candidose vulvo-vaginale

- Le traitement médicamenteux n'est indiqué chez la femme, qu'elle soit enceinte ou non, qu'en cas de symptômes gênants.
- En cas de récidive, le traitement est le même que pour une première infection.
- En cas de candidose vulvo-vaginale > 3 fois par an et de symptômes persistants, discuter de l'autotraitement ou de la prophylaxie continue.
- Le partenaire n'est pas traité, sauf s'il présente lui-même des symptômes.

Trichomonas vaginalis

- Un traitement antibiotique est indiqué.
- Tous les partenaires des quatre semaines précédentes, qu'ils présentent ou non des symptômes, sont également traités et passent des tests après avoir été avertis.

11.5.4.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.5.3. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Balkus, J. E., Jaoko, W., Mandaliya, K., Richardson, B. A., Masese, L., Gitau, R., Kiarie, J., Marrazzo, J., Farquhar, C., & McClelland, R. S. (2012). The posttrial effect of oral periodic presumptive treatment for vaginal infections on the incidence of bacterial vaginosis and Lactobacillus colonization. Sexually Transmitted Diseases, 39(5), 361–365. *https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824790d7*
- Brocklehurst, P., Gordon, A., Heatley, E., & Milan, S. J. (2013). Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4*
- Cotch, M. F., Pastorek, J. G., Nugent, R. P., Hillier, S. L., Gibbs, R. S., Martin, D. H., Eschenbach, D. A., Edelman, R., Carey, J. C., Regan, J. A., Krohn, M. A., Klebanoff, M. A., Rao, A. V, & Rhoads, G. G. (1997). Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(6), 353–360. *https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008*
- Denison, H. J., Worswick, J., Bond, C. M., Grimshaw, J. M., Mayhew, A., Gnani Ramadoss, S., Robertson, C., Schaafsma, M. E., & Watson, M. C. (2020). Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002845.pub3*
- Fong, I. W. (1994). The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. Genitourinary Medicine, 70(2), 124–126. *https://doi.org/10.1136/sti.70.2.124*
- Forna, F., & Gülmezoglu, A. M. (2003). Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000218*
- Gülmezoglu, A. M., & Azhar, M. (2011). Interventions for trichomoniasis in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(5), CD000220. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000220.pub2*
- Hamrick, M. (2000). Bacterial Vaginosis and Treatment of Sexual Partners. Archives of Family Medicine,

9(7), 647–648. *https://doi.org/10.1001/archfami.9.7.647*
- Martin Lopez, J. E. (2015). Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clinical Evidence, 2015.
- Mølgaard-Nielsen, D., Pasternak, B., & Hviid, A. (2013). Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. The New England Journal of Medicine, 369(9), 830–839. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301066*
- NHG-werkgroep Fluor vaginalis. (2024). NHG-Standaard: Fluor vaginalis. Versie 3.3, januari 2024. *https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/3202_Fluor%20vaginalis_januari-2024.pdf*
- Oduyebo, O. O., Anorlu, R. I., & Ogunsola, F. T. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2*
- Rosa, M. I., Silva, B. R., Pires, P. S., Silva, F. R., Silva, N. C., Silva, F. R., Souza, S. L., Madeira, K., Panatto, A. P., & Medeiros, L. R. (2013). Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 167(2), 132–136. *https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.001*
- Sobel, J. D., Ferris, D., Schwebke, J., Nyirjesy, P., Wiesenfeld, H. C., Peipert, J., Soper, D., Ohmit, S. E., & Hillier, S. L. (2006). Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 194(5), 1283–1289. *https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.041*
- Vodstrcil, L. A., Plummer, E. L., Fairley, C. K., Hocking, J. S., Law, M. G., Petoumenos, K., Bateson, D., Murray, G. L., Donovan, B., Chow, E. P.F., Chen, M. Y., Kaldor, J., Bradshaw, C. S., & StepUp Team. (2025). Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. The New England Journal of Medicine, 392(10), 947–957. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405404*

11.5.4.6. Urétrite et cervicite

Ce chapitre couvre la prise en charge de la cervicite et de lurétrite parce que les agents pathogènes sont similaires (notamment Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae) de même que les traitements. Rien n'indique qu'une stratégie différente soit nécessaire.
Éviter tout contact sexuel non protégé (oral, vaginal, anal) pendant une semaine après le début du traitement. Prévoir un examen de contrôle si les symptômes persistent après le traitement. Vérifier si le traitement initial est terminé et s'il n'y a pas de recontamination ou de nouvelle contamination. (AB et al., 2023).
En Belgique, la présence de Mycoplasma genitalium est souvent déterminée au moyen d'un test diagnostique multiplex. Le traitement n'est indiqué qu'en absence de guérison spontanée quatre semaines après l'apparition des symptômes et après exclusion d'une gonorrhée et d'une infection à chlamydia.

11.5.4.6.1. Indications pour un traitement antimicrobien

- Il est préférable d'attendre les **résultats de l'examen** complémentaire.
- En cas de résultats négatifs aux tests de dépistage de chlamydia et de gonocoque : attendre 4 semaines la guérison spontanée
  - En l'absence de guérison spontanée : refaire des tests de **dépistage de chlamydia et de gonocoque** afin d'exclure les faux négatifs et faire des tests pour rechercher le Mycoplasma genitalium et le Trichomonas vaginalis (voir les tests de laboratoire de la ligne directrice)
- Si, en raison de la gravité des symptômes ou pour d'autres raisons, on ne peut attendre le résultat des examens complémentaires : commencer le traitement empirique immédiatement après le prélèvement pour l'examen complémentaire.

11.5.4.6.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Consulter un médecin microbiologiste ou orienter vers un urologue ou un gynécologue si les symptômes persistent malgré le traitement (CA).

11.5.4.6.3. Traitement antimicrobien

11.5.4.6.4. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F. S., Ali, H., Scott, P., & Low, N. (2019). Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections, 95 (5), 328–335. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823*
- Fifer, H., Merrick, R., Pitt, R., Yung, M., Allen, H., Day, M., Sinka, K., Woodford, N., Mohammed, H., Brown, C. S., Hughes, G., Cole, M., & MARS Collaborators Group. (2021). Frequency and Correlates of Mycoplasma genitalium Antimicrobial Resistance Mutations and Their Association With Treatment Outcomes: Findings From a National Sentinel Surveillance Pilot in England. Sexually Transmitted Diseases, 48(12), 951– 954. *https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001493*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023). Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*
- Machalek, D. A., Tao, Y., Shilling, H., Jensen, J. S., Unemo, M., Murray, G., Chow, E. P. F., Low, N., Garland, S. M., Vodstrcil, L. A., Fairley, C. K., Hocking, J. S., Zhang, L., & Bradshaw, C. S. (2020). Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Infectious Diseases, 20(11), 1302–1314. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7*
- Martens, L., Kuster, S., de Vos, W., Kersten, M., Berkhout, H., & Hagen, F. (2019). Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium in Southeastern Region of the Netherlands, 2014-2017. Emerging Infectious Diseases, 25(7), 1297–1303. *https://doi.org/10.3201/eid2507.181556*
- PHAC. (2021). Sexually transmitted and blood-borne infections: Guides for health professionals: Mycoplasma Genitalium guide: Key information and resources. https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexuallytransmitted-infections/canadian-guidelines/mycoplasma-genitalium.html#Treatment
- Romano, S. S., Jensen, J. S., Lowens, M. S., Morgan, J. L., Chambers, L. C., Robinson, T. S., Totten, P. A., Soge, O. O., Golden, M. R., & Manhart, L. E. (2019). Long Duration of Asymptomatic Mycoplasma genitalium Infection After Syndromic Treatment for Nongonococcal Urethritis. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 69(1), 113–120. *https://doi.org/10.1093/cid/ciy843*
- Sonnenberg, P., Ison, C. A., Clifton, S., Field, N., Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Alexander, S., Khanom, R., Saunders, P., Copas, A. J., Wellings, K., Mercer, C. H., & Johnson, A. M. (2015). Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). International Journal of Epidemiology, 44(6), 1982–1994. *https://doi.org/10.1093/ije/dyv194*
- Trienekens, S. C. M., Koedijk, F. D. H., van den Broek, I. V. F., Vriend, H. J., Op de Coul, E. L. M., van Veen, M. G., van Sighem, A. I., Stirbu-Wagner, I., & van der Sande, M. A. B. (2012). Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2011. *https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201051001.pdf*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access,

Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*

11.5.4.7. Syphilis

Les patients atteints de syphilis contagieuse précoce doivent être invités à s'abstenir de tout rapport sexuel jusqu'à une semaine après le début du traitement. (AB et al., 2023 ; Jespers et al., 2023).
Tous les patients chez qui une syphilis a été diagnostiquée doivent se voir proposer un test de dépistage d'autres IST, notamment le VIH. (AB et al., 2023 ; Jespers et al., 2023).
Convenir de contrôles cliniques et sérologiques 6 et 12 mois après le traitement (AB et al., 2023). Un contrôle plus précoce après 1 mois et/ou 3 mois peut être indiqué en cas de risque de réinfection, de symptômes suspects de neurosyphilis, de risque de perte de vue au suivi et de nécessité de rassurer le patient (Jespers et al., 2023).
Le traitement est réussi lorsque le titre VDRL ou RPR diminue d'un facteur 4. Si le titre VDRL ou RPR n'a pas diminué après 6 à 12 mois pour la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce), et après 12 à 24 mois pour la syphilis tardive, ou s'il augmente à nouveau après une baisse initiale, il y a échec du traitement ou récidive.
Voir le chapitre sur les IST asymptomatique et le traitement des partenaires pour les indications relatives à l'annonce du diagnostic aux partenaires.

11.5.4.7.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Traiter ou orienter vers un service d'infectiologie ou un centre de référence IST/VIH dans les cas suivants:

- Syphilis active.
- Tests sérologiques positifs combinés à des données cliniques.
- Envisager un traitement immédiat des partenaires sexuels, en particulier des partenaires enceintes, à moins que ces contacts ne puissent se rendre régulièrement en consultation pour exclure une syphilis au moyen d'un examen clinique et sérologique (0, 6 semaines et 3-6 mois).

11.5.4.7.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

Orienter toujours les patients syphilitiques suivants vers un service d'infectiologie ou un centre de référence IST/VIH:

- En cas de tableau clinique de syphilis tardive symptomatique (neurosyphilis, otosyphilis, syphilis oculaire, etc.) (CA).
- Femmes enceintes (également orientées vers le gynécologue) (CA).
- Patients co-infectés par le VIH (CA).
- Orienter les patients vers un spécialiste en cas d'échec du traitement ou en cas de réinfection (CA).
- Après le début du traitement : en cas d'interprétation difficile des tests sérologiques (CA).

11.5.4.7.3. Traitement antimicrobien

11.5.4.7.4. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*.
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tiplica, G. S., Potočnik, M., & Patel, R. (2021). 2020 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(3), 574–588. *https://doi.org/10.1111/jdv.16946*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023).
- Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*

- Kingston, M., Apea, V., Evans, C., Fifer, H., Foster, K., Patrick, P., Grant, A., Manns, V., Ramsden, S., Sinka, K., Sukthankar, A., Sullivan, A., & Tyler, S. (2024). BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. International Journal of STD & AIDS, 35(14), 1142–1160. *https://doi.org/10.1177/09564624241280406*
- Schober, P. C., Gabriel, G., White, P., Felton, W. F., & Thin, R. N. (1983). How infectious is syphilis? The British Journal of Venereal Diseases, 59(4), 217–219. *https://doi.org/10.1136/sti.59.4.217*

11.5.4.8. Herpès génital

Un examen complémentaire n'est généralement pas nécessaire. Le diagnostic peut être posé sur la base du tableau clinique. En cas de doute, envisager un test PCR sur du matériel provenant d'une lésion active. L'indication des tests sérologiques est limitée.
Distinguer la primo-infection (nombreux symptômes, signes généralisés, zone infectée étendue, ganglions lymphatiques enflés) de la récidive. Il convient également d'établir une distinction entre les récidives accompagnées de symptômes légers et celles accompagnées de symptômes graves.
En cas de récidive accompagnée de symptômes légers, un traitement symptomatique est recommandé:

- une pâte siccative, par exemple une crème à l'oxyde de zinc, de **la vaseline avec 10 % d'oxyde de zinc TMF** (plus lavable) ou une crème de vaseline au sulfate de zinc à 0,5 % (ne tache pas),
- Analgésie locale avec de **la lidocaïne pommade à loxyde de zinc 5 %,**
- analgésie systémique avec du paracétamol ou un AINS.

De plus, il faut toujours être vigilant pour détecter d'éventuelles infections bactériennes secondaires et les traiter.
Le suivi des contacts n'est pas utile (une prévention efficace n'est pas possible), mais il est justifié d'informer les partenaires sexuels. (AB et al., 2023).

11.5.4.8.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Primo-infection:
Commencer un traitement antiviral dans les 5 jours après l'apparition des symptômes ou tant que l'infection herpétique est encore en progression (formation de nouvelles lésions) (CA):

- À envisager dans tous les cas
- En cas de symptômes graves et chez les patients immunodéprimés

Récidive:
Dans la plupart des cas, un traitement symptomatique topique (voir introduction) est suffisant.
Commencer un traitement antiviral < 48 heures (autotraitement) après l'apparition des premiers signes (prodromes):

- Chez les patients présentant des symptômes sévères.
- À un âge gestationnel < 34 semaines avec des symptômes sévères.
- Chez les patients immunodéprimés.

Indications pour un traitement prophylactique

- au cours des 4 dernières semaines de grossesse après une récidive ou une primo-infection à un âge gestationnel < 34 semaines en concertation avec l'obstétricien ou le gynécologue.
- En cas de **récidives fréquentes (> 6 par an) avec de nombreux symptômes.** Évaluer la situation après 6 à 12 mois et discuter avec la patiente de la possibilité d'arrêter le médicament à titre d'essai. Après l'arrêt, si des récidives surviennent fréquemment (≥ 2 épisodes en peu de temps), reprendre le traitement et évaluer annuellement par la suite.

11.5.4.8.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste et la consultation

- À un âge gestationnel ≥ 34 semaines et primo-infection:
  - **orienter la patiente vers le gynécologue pour une césarienne (les femmes enceintes présentant une récidive peuvent accoucher par voie basse).**
  - consulter le gynécologue pour savoir s'il faut déjà poser le diagnostic et instaurer le traitement.
- À un âge gestationnel < 34 semaines et en cas de récidive ou de primo-infection:

- consulter le gynécologue au sujet d'un traitement prophylactique au cours des 4 dernières semaines de la grossesse.

11.5.4.8.3. Traitement antimicrobien

11.5.4.8.4. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Abudalu, M., Tyring, S., Koltun, W., Bodsworth, N., & Hamed, K. (2008). Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. Clinical Infectious Diseases :An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 47(5), 651–658. *https://doi.org/10.1086/590561*
- Chosidow, O., Drouault, Y., Leconte-Veyriac, F., Aymard, M., Ortonne, J. P., Pouget, F., Revuz, J., Decazes, J. M., & Malkin, J. E. (2001). Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. The British Journal of Dermatology, 144(4), 818–824. *https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04139.x*
- Fife, K. H., Barbarash, R. A., Rudolph, T., Degregorio, B., & Roth, R. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of firstepisode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(8), 481–486. *https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007*
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2*
- Hollier, L. M., & Wendel, G. D. (2008). Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2*
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014a). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009036.pub2*
- Mertz, G. J., Critchlow, C. W., Benedetti, J., Reichman, R. C., Dolin, R., Connor, J., Redfield, D. C., Savoia, M. C., Richman, D. D., & Tyrrell, D. L. (1984). Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. JAMA, 252(9), 1147–1151.
- Patel, R., Green, J., Moran, B., Clarke, E., Seneviratne, K., Evans, C., Young, F., Nicholson, M., Pelosi, E., Kingston, M., & Foley, E. (2025). British Association of Sexual Health and HIV UK national guideline for the management of anogenital herpes, 2024. International Journal of STD & AIDS, 36(2), 90–105. *https://doi.org/10.1177/09564624241282396*
- Patel, R., Moran, B., Clarke, E., Geretti, A. M., Lautenschlager, S., Green, J., Donders, G., Gomberg, M., Samraj, S., Tiplica, G. S., & Foley, E. (2025). 2024 European guidelines for the management of genital herpes. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 39(4), 742–758. *https://doi.org/10.1111/jdv.20450*
- Sacks, S. L., Aoki, F. Y., Diaz-Mitoma, F., Sellors, J., & Shafran, S. D. (1996). Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. JAMA, 276(1), 44–49.
- Saiag, P., Praindhui, D., & Chastang, C. (1999). A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valacyclovir 1000 mg once daily versus 500 mg twice daily in the episodic treatment of recurrent genital herpes. Genival Study Group. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 44(4), 525–531. *https://doi.org/10.1093/jac/44.4.525*.
- Spruance, S. L., Tyring, S. K., DeGregorio, B., Miller, C., & Beutner, K. (1996). A large-scale, placebo-

controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. Archives of Internal Medicine, 156(15), 1729–1735.
- Workowski, K. A., Bachmann, L. H., Chan, P. A., Johnston, C. M., Muzny, C. A., Park, I., Reno, H., Zenilman, J. M., & Bolan, G. A. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR. Recommendations and Reports : Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, 70(4), 1 – 187. *https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1*

11.5.4.9. Traitement du partenaire sexuel et traitement des IST asymptomatiques (infections sexuellement transmissibles)

En présence d'une infection sexuellement transmissible (IST), avec ou sans symptômes, il faut faire l'anamnèse de l'IST et, si nécessaire, demander des examens complémentaires.
Lors des tests effectués chez les partenaires, il faut toujours garder à l'esprit la fenêtre sérologique d'une IST, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre l'infection et le moment où le test de diagnostic est positif de manière fiable (voir les recommandations en matière de diagnostic de laboratoire).

11.5.4.9.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Chlamydia et Gonocoque
Il est indiqué de traiter lorsque le résultat du test est positif (CA). (Si nécessaire, en cas de test négatif, effectuer un autre prélèvement deux semaines après un contact à risque car la «fenêtre sérologique » est de deux semaines)
Annonce du diagnostic aux partenaires
- Hommes présentant des symptômes : tous les partenaires des 4 à 6 semaines précédant l'apparition des symptômes.
- Hommes sans symptômes : tous les partenaires des 6 mois précédents.
- Femmes (avec ou sans symptômes) : l'ensemble des partenaires des 6 mois précédents.

Trichomonas vaginalis:
Tous les partenaires des quatre semaines précédentes, qu'ils présentent ou non des symptômes, sont également traités et passent des tests.
Annonce du diagnostic aux partenaires:
Tous les partenaires des 4 semaines précédentes
Syphilis
Envisager un traitement immédiat des partenaires sexuels, en particulier des partenaires enceintes, à moins que ces contacts ne puissent se rendre régulièrement en consultation pour exclure la syphilis au moyen d'un examen clinique et sérologique (0, 6 semaines et 3-6 mois). Voir également le chapitre sur la syphilis.
Annonce du diagnostic aux partenaires dans les cas suivants:
- Syphilis primaire : l'ensemble des partenaires des 3 mois précédents, qu'un préservatif ait été utilisé ou non.
- Syphilis latente précoce : l'ensemble des partenaires des 12 mois précédents.
- Syphilis latente de durée inconnue : l'ensemble des partenaires des 12 à 24 mois précédents.
- Syphilis latente tardive et syphilis tertiaire : dans le cas d'une relation à long terme, annoncer le diagnostic au partenaire et aux enfants éventuels de la patiente.

Mycoplasma genitalium:
Ne pas prescrire d'antibiotiques aux porteurs asymptomatiques (hommes/femmes). Sauf si un partenaire permanent ou une partenaire permanente d'un homme présentant des symptômes persistants d'urétrite (> 4 semaines) s'avère être porteur de Mycoplasma genitalium.

11.5.4.9.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.9.3. Références

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., &

Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen.
- .
- Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F. S., Ali, H., Scott, P., & Low, N. (2019). Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections, 95(5), 328–335. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823*
- Cotch, M. F., Pastorek, J. G., Nugent, R. P., Hillier, S. L., Gibbs, R. S., Martin, D. H., Eschenbach, D. A., Edelman, R., Carey, J. C., Regan, J. A., Krohn, M. A.,Klebanoff, M. A., Rao, A. V, & Rhoads, G. G. (1997). Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(6), 353–360. *https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008*
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tiplica, G. S., Potočnik, M., & Patel, R. (2021). 2020 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(3), 574–588. *https://doi.org/10.1111/jdv.16946*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023). Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*
- Kingston, M., Apea, V., Evans, C., Fifer, H., Foster, K., Patrick, P., Grant, A., Manns, V., Ramsden, S., Sinka, K., Sukthankar, A., Sullivan, A., & Tyler, S. (2024). BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. International Journal of STD & AIDS, 35(14), 1142–1160. *https://doi.org/10.1177/09564624241280406*
- Schober, P. C., Gabriel, G., White, P., Felton, W. F., & Thin, R. N. (1983). How infectious is syphilis? The British Journal of Venereal Diseases, 59(4), 217–219. *https://doi.org/10.1136/sti.59.4.217*
- Sonnenberg, P., Ison, C. A., Clifton, S., Field, N., Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Alexander, S., Khanom, R., Saunders, P., Copas, A. J., Wellings, K., Mercer, C. H., & Johnson, A. M. (2015). Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). International Journal of Epidemiology, 44(6), 1982–1994. *https://doi.org/10.1093/ije/dyv194*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*.
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*

11.5.5. Infections gastrointestinales

11.5.5.1. Gastro-entérite aiguë (sauf diarrhée du voyageur)

Une gastro-entérite aiguë est généralement d'origine virale et évolue favorablement de manière spontanée avec disparition des symptômes dans un délai de deux semaines le plus souvent.

11.5.5.1.1. Indications pour un traitement antimicrobien

En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués chez les patients présentant une gastro-entérite aiguë (GRADE 1B).

Le traitement doit viser principalement à prévenir ou à corriger la déshydratation.

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :

- syndrome de dysenterie (diarrhée avec fièvre, sang dans les selles et/ou altération importante de l'état général) (GRADE 2C)

- patients immunodéprimés (oncologie, immunothérapie, ...)

L'hospitalisation est recommandée chez :

- les patients présentant une présentation septique, une altération grave de l'état général et une diarrhée sanglante (GRADE 1C*)
- les patients atteints de déshydratation (sévère) pour lesquels la réhydratation orale ambulante ne peut être garantie (GRADE 1C*)

La concertation avec un gastro-entérologue est indiquée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Les examens intestinaux sont indiqués en cas de **diarrhée persistante** *(> 10 jours) afin d'instaurer un traitement causal (GRADE 2C), ainsi* **qu'avant le début d'un traitement antibiotique empirique**.

11.5.5.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.1.3. Références

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury.*https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.
- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

11.5.5.2. Diverticulite

11.5.5.2.1. Indications pour un traitement antimicrobien

On sait peu de choses sur l'évolution et le pronostic naturels de la diverticulite, mais des recherches récentes ont démontré que les **antibiotiques ne sont pas utiles pour le traitement de la diverticulite non compliquée (GRADE 1A)**.

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :

- chez les immunodéprimés, chez les patients présentant une comorbidité significative, avec une CRP >150mg/L (GRADE 1C*)
- en cas de diverticulite compliquée confirmée par un CT-scan de l'abdomen (GRADE 1C*)

L'hospitalisation est indiquée en cas de syndrome inflammatoire sévère ou de septicémie (GRADE 1C*)

11.5.5.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.2.3. Références

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Confirmation : pas d'intérêt d'un antibiotique pour une diverticulite aiguë non compliquée. Minerva. 15/02/2018
- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 *https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf*

11.5.5.3. Abcès périanal

11.5.5.3.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Le traitement d'un abcès périanal est en premier lieu chirurgical : incision et drainage (GRADE 1C*). La place des antibiotiques en pré-opératoire dans la pratique ambulatoire n'est pas claire.

11.5.5.3.2. Références

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abcess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

11.5.5.4. Éradication de l'*Helicobacter pylori*

11.5.5.4.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Lorsque l'Helicobacter pylori a été détecté chez des patients souffrant d'ulcères duodénaux (GRADE 1A), d'ulcères gastriques (GRADE 1B) ou de dyspepsie (GRADE 1A), une antibiothérapie d'éradication est recommandée.

11.5.5.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.4.3. Références

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de H. pylori par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par Helicobacter pylori et ulcère gastrique ou duodénal. Rev Prescrire 2015;35:756-62.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradication de l'Helicobacter pylori en cas de dyspepsie fonctionnelle. Minerva 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

11.5.6. Infections buccales d'origine dentaire

Les antibiotiques sont rarement indiqués chez les patients qui souffrent d'un abcès parodontal des dents temporaires ou définitives. L'approche la plus efficace de gestion de l'infection sera le plus souvent un traitement dentaire et donc de référer les patients souffrant d'un abcès dentaire à un dentiste (source control).
Pour plus d'informations, il est fait référence au *'Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire' du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)*.

11.5.6.1. Références

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloot A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. *KCE Reports 332. D/2020/10.273/23*.

11.5.7. Infections ophtalmologiques

11.5.7.1. Conjonctivite aiguë

Sur la base de l'anamnèse et de l'examen, il n'est pas possible de faire une distinction fiable entre une conjonctivite bactérienne et une conjonctivite virale.
Il est recommandé aux patients de ne pas porter de lentilles de contact. Avant que le patient ne remette les lentilles, lui conseiller d'effectuer un nettoyage supplémentaire des lentilles dures ou de remplacer les lentilles souples, d'utiliser pour cela une nouvelle solution de nettoyage et de nettoyer et désinfecter soigneusement les étuis à lentilles (Bolsius et al., 2024)

11.5.7.1.1. Indications pour un traitement antimicrobien

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués dans la conjonctivite infectieuse aiguë. Si un antibiotique n'est pas indiqué, une substance inerte, comme des larmes artificielles, peut être apaisante.
Toutefois, les antibiotiques sont indiqués chez les patients qui présentent un risque, tels que les patients immunodéprimés ou ceux qui sont atteints d'affections oculaires préexistantes (perforations oculaires récentes, maladies oculaires infectieuses chroniques…).
Les antibiotiques peuvent être envisagés dans les cas suivants:

- symptômes sévères, afin d'induire une résolution plus rapide des symptômes (CA)
- absence d'amélioration notable après 1 semaine sans antibiotiques (CA).

11.5.7.1.2. Indications pour l'orientation vers un spécialiste

- En cas de **symptômes d'alarme** (douleurs, changement de vision, photophobie, nausées et vomissements):
  - lors de la première consultation, si les symptômes d'alarme ne peuvent être expliqués par une conjonctivite.
  - qui persistent après la consultation initiale et ne peuvent être expliqués par une évolution normale de la conjonctivite.
- Si une conjonctivite traitée aux antibiotiques n'est pas (pratiquement) guérie après 1 semaine (CA).
- **Un nouveau-né** atteint de conjonctivite dans les 10 jours suivant sa naissance doit être adressé à un ophtalmologue le jour même.

11.5.7.1.3. Traitement antimicrobien

11.5.7.1.4. Références

- Conjonctivites présumées bactériennes. La Revue Prescrire 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma*
- RIZIV. Geneesmiddelen, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. The Cochrane database of systematic reviews(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. BMJ clinical evidence, 2012.
- Rose PW , Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366 :37-43.
- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2005; 55 : 924-30.

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (consulté le 2023-11-01)
3. **BMJ Best Practice**, *Community-acquired pneumonia (non COVID-19>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Hospital-acquired pneumonia (non COVID-19)>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000092/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1201/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
6. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000098/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
7. **BMJ Best Practice**, *Acute bronchitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (consulté le 2023-11-01)
8. **Worel**, *richtlijn Acute Rinosinusitis*, https://ebpnet.be/sites/default/files/2023-10/Richtlijn%20acute%20rinosinusitis_gevalideerd_NL_def%20%283%29.pdf (consulté le 2023-11-14)
9. **Worel**, *Richtlijn Acute keelpijn*, https://www.worel.be/web/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22D92B07FD-D857-4754-A153-A80700AFC55C%22%7D (consulté le 2017-10-09)
10. **BMJ Best Practice**, *Pulmonary tuberculosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/165/management-approach (consulté le 2023-11-02)
11. **BMJ Best Practice**, *HIV-related opportunistic infections>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/899 (consulté le 2023-11-10)
12. **BAPCOC**, *Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf (consulté le 31-01-2024)
13. **BMJ Best Practice**, *Lyme disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/224/management-approach (consulté le 2023-11-24)
14. **KCE**, *Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1322?searchTerm=tand (consulté le 2020-11-01)
15. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics>Antibiotic Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (consulté le 2023-11-24)
16. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Overview of Long-Term Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#GUID-B13BD84B-5658-48A1-A4F7-1FCAA327A225 (consulté le 2023-11-24)
17. **CDS**, *SDI treatment guidelines, 2021>managing persons who have a history of penicillin allergy*, https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/penicillin-allergy.htm (consulté le 2024-01-10)
18. **BMJ Best Practice**, *Epiglottitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/452/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-24)
19. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (consulté le 2023-11-24)
20. **Picard Matthieu ; Robitaille Geneviève ; Karam Fatiha ; Daigle Jean-Marc ; Bédard François ; Biron Éric ; Tardif Mélanie R ; Lacombe-Barrios Jonathan ; Bégin Philippe**, *Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses.*, J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170539
21. **Romano Antonino ; Valluzzi Rocco Luigi ; Caruso Cristiano ; Maggioletti Michela ; Quaratino Donato ; Gaeta Francesco**, *Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated*

Hypersensitivity to Penicillins.., J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408440
22. **BMJ Best Practice**, *Urethritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/54/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-24)
23. **Deak D. ; Outterson K. ; Powers J. H. ; Kesselheim A. S.**, *Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration-Approved Antibiotics, 2010-2015*, Ann Intern Med, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239977
24. **Prescrire Rédaction**, *Ceftazidime + avibactam - Zavicefta°. Une option en cas de résistance aux céphalosporines*, La Revue Prescrire, 2017
25. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et pneumonies nosocomiales*, La Revue Prescrire, 2020
26. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et infections urinaires ou intra-abdominales*, La Revue Prescrire, 2017
27. **The Medical Letter**, *Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa) – A New Intravenous Antibiotic*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2015
28. **Zorginstituut Nederland**, *macroliden*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/macroliden#macroliden_typerende_bijwerkingen
29. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach (consulté le 2023-10-16)
30. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 2025 report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, GOLD, 2024
31. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*., Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188
32. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.*., PLoS One, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085
33. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2023-10-16)
34. **Singer Pierre ; Blaser Annika Reintam ; Berger Mette M ; Alhazzani Waleed ; Calder Philip C ; Casaer Michael P ; Hiesmayr Michael ; Mayer Konstantin ; Montejo Juan Carlos ; Pichard Claude ; Preiser Jean-Charles ; van Zanten Arthur R H ; Oczkowski Simon ; Szczeklik Wojciech ; Bischoff Stephan C**, *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.*., Clin Nutr, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348463
35. **Chen Yi-Ting ; Tai Kuan-Yu ; Lai Pei Chun ; Huang Yen Ta**, *Should we believe the benefit of intravenous erythromycin in critically ill adults with gastric feeding intolerance? Reinspecting the pieces of evidence from a series of meta-analyses.*., JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35188672
36. **Goelen Nick ; Jones Mike ; Huang I-Hsuan ; Carbone Florenca ; Janssen Pieter ; Tack Jan**, *Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence.*., United European Gastroenterol J, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36714973
37. **Koekkoek T.J. ; de Weerd G. ; Ros J.J.W.**, *Medicamenteuze behandeling van gastroparese*, Pharmaceutisch Weekblad, 2008
38. **BMJ Best Practice**, *Toxoplasmosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-07)
39. **Mokrane S. ; Verpoorten A. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Mal de gorge aigu en soins primaires - Mise à jour 2025*, Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne, 2025

40. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
41. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Doxycycline and Other Tetracyclines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_ZTF_LNR_BWB__DOXY (consulté le 2024-06-18)
42. **KCE**, *Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk*, via https://ebpnet.be/nl/ebsources/1322?searchTerm=tand (consulté le 2020-11-01)
43. **error : authors is missing**, *Toxoplasmosis>Management>Approach*, BMJ BP, 12
44. **CDC**, *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (consulté le 2024-01-10)
45. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (consulté le 2023-11-02)
46. **Stern A. ; Green H. ; Paul M. ; Vidal L. ; Leibovici L.**, *Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients*, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3/full (consulté le 2024-01-10)
47. **Taplitz R.A. ; Kennedy E.B. ; Bow E.J. ; et al**, *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update*, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00374 (consulté le 2024-01-10)
48. **EACS**, *Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PcP)*, https://eacs.sanfordguide.com/ois/eacs-pneumocystis-jirovecii-pneumonia-pcp (consulté le 2024-01-10)
49. **error : authors is missing**, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)>Approach*, BMJ BP, 2026
50. **LAREB**, *Sulfonamiden en trimethoprim bij infecties tijdens de zwangerschap*, https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Sulfonamiden-en-trimethoprim-bij-infecties-tijdens-de-zwangerschap (consulté le 2024-04-02)
51. **Le CRAT**, *Triméthoprime – Grossesse*, https://www.lecrat.fr/6669/ (consulté le 2024-04-02)
52. **Rodgers M. ; Machiels J. D.**, *Pulmonale bijwerkingen van nitrofurantoine*, Ge-Bu, 2024
53. **Gupta K. ; Hooton T.M. ; Naber K.G. ; et al**, *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/ (consulté le 2024-01-10)
54. **BMJ Best Practice**, *Acute cystitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/298/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-10)
55. **Laekeman G.**, *La poudre de canneberge pour prévenir les infections urinaires récurrentes ?*, Minerva, 2025
56. **error : authors is missing**, *Urinary Tract Infections in Women*, BMJ Best Practice, 2025
57. **Jepson R. G. ; Mihaljevic L. ; Craig J. C.**, *Cranberries for treating urinary tract infections*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD001322.pub2
58. **FARES**, *Tuberculose>Infos pour professionels*, https://www.fares.be/tuberculose/infos-pour-professionnels (consulté le 2024-01-10)
59. **NICE**, *Tuberculosis*, NICE Guideline, 2024
60. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (consulté le 2024-12-20)
61. **Zimmerli W. ; Widmer A.F. ; Blatter M. ; Frei R. ; Ochsner P.E.**, *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605897/ (consulté le 2024-01-10)
62. **Karlsen Ø.E. ; Borgen P. ; Bragnes B.**, *Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859235/ (consulté le 2024-01-10)
63. **BAPCOC**, *Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier 2017*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/

bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf (consulté le 31-01-2024)
64. **Schweizer Marin L ; Furuno Jon P ; Harris Anthony D ; Johnson J Kristie ; Shardell Michelle D ; McGregor Jessina C ; Thom Kerri A ; Cosgrove Sara E ; Sakoulas George ; Perencevich Eli N**, *Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, BMC Infect Dis, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011388
65. **Kim Sung-Han ; Kim Kye-Hyung ; Kim Hong-Bin ; Kim Nam-Joong ; Kim Eui-Chong ; Oh Myoung-don ; Choe Kang-Won**, *Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Antimicrob Agents Chemother, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984229
66. **Stryjewski Martin E ; Szczech Lynda A ; Benjamin Daniel K ; Inrig Jula K ; Kanafani Zeina A ; Engemann John J ; Chu Vivian H ; Joyce Maria J ; Reller L Barth ; Corey G Ralph ; Fowler Vance G**, *Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Clin Infect Dis, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173215
67. **Jones B. E. ; Ying J. ; Stevens V. ; Haroldsen C. ; He T. ; Nevers M. ; Christensen M. A. ; Nelson R. E. ; Stoddard G. J. ; Sauer B. C. ; Yarbrough P. M. ; Jones M. M. ; Goetz M. B. ; Greene T. ; Samore M. H.**, *Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia*, JAMA Intern Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065604|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2760778/jamainternal_jones_2020_oi_190118.pdf
68. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease> Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-10)
69. **Gentry Chris A ; Campbell Darien L ; Williams Riley J**, *Outcomes associated with recent guideline recommendations removing metronidazole for treatment of non-severe Clostridioides difficile infection: a retrospective, observational, nationwide cohort study.*, Int J Antimicrob Agents, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33465458
70. **Sakoulas G.**, *Does Prior Evidence of Macrolide Allergy Portend Subsequent Fidaxomicin Allergy?*, NEJM J Watch, 2025
71. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach (consulté le 2023-11-06)
72. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
73. **BMJ Best Practice**, *Systemic candidiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-06)
74. **Dynamed**, *Overview of Systemic Antifungal Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-systemic-antifungal-therapy#GUID-62FE285C-C18C-43BD-B1A7-C113AAF9FB36 (consulté le 2023-11-06)
75. **BMJ Best Practice**, *Leishmaniasis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/527/management-approach (consulté le 2023-11-06)
76. **Dynamed**, *Nystatin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/nystatin (consulté le 2023-11-06)
77. **Dynamed**, *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm (consulté le 2026-09-29)
78. **error : authors is missing**, *Strongyloides Infection>Management>Approach*, BMJ BP, 2023
79. **Dynamed**, *Mebendazole>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mebendazole (consulté le 2023-11-06)
80. **Dynamed**, *Whipworm Infection>Management>Medications>Benzimidazoles*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/whipworm-infection#GUID-F2D055EF-F39C-4834-9091-BE7A9E8F2846 (consulté le 2023-11-06)
81. **BMJ Best Practice**, *Tapeworm infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/358/treatment-algorithm?q=Tapeworm%20infection&c=suggested (consulté le 2023-11-06)
82. **NHG**, *Worminfecties (mei 2019)*, https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/worminfecties#volledige-

tekst (consulté le 2025-05-08)
83. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Worminfecties*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/worminfecties#worminfecties_behandelplan_5 (consulté le 2025-02-01)
84. **Dynamed**, *Malaria Prophylaxis for Travelers>Chemoprophylaxis>Prophylactic agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/malaria-prophylaxis-for-travelers#PROPHYLACTIC_AGENTS (consulté le 2023-11-07)
85. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (consulté le 2023-11-07)
86. **BMJ Best Practice**, *Assessment of fever of unknown origin in adults>Diagnosis>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/375/diagnosis-approach (consulté le 2023-11-07)
87. **BMJ Best Practice**, *Malaria infection>Diagnosis> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/diagnosis-approach (consulté le 31-01-2024)
88. **Dynamed**, *Mefloquine>Medication Safety*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mefloquine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (consulté le 2023-11-07)
89. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (consulté le 2023-11-07)
90. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/management-approach (consulté le 2023-11-07)
91. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-07)
92. **BMJ Best Practice**, *Giardiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/353/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-07)
93. **Dynamed**, *Giardiasis>Management>Medications>Benzimidazoles*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/giardiasis#GUID-70FB1A9B-7F7B-424E-9B11-7933EC791A44 (consulté le 2023-11-07)
94. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-12)
95. **Dynamed**, *Amebiasis>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/amebiasis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2023-12-15)
96. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm (consulté le 2025-01-23)
97. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/management-approach (consulté le 2023-11-07)
98. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (consulté le 2023-11-07)
99. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice> Toxoplasmosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/pdf/557/Toxoplasmosis.pdf (consulté le 2025-04-29)
100. **Dynamed**, *Pentamidine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pentamidine (consulté le 2023-11-07)
101. **Dynamed**, *Pyrimethamine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pyrimethamine#GUID-2B1D6188-FDD6-4DAD-8908-DDCEA328FE97 (consulté le 2023-11-07)
102. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-07)
103. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (consulté le 2023-11-07)
104. **Lancaster T.**, *Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of*

postherpeticneuralgia, ACP Journal Club, 2000
105. **Alper B. S. ; Lewis P.R.**, *Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?*, J Fam Pract, 2000
106. **Wareham D.**, *Postherpetic neuralgia*, BMJ Clin Evid, 2009, http://clinicalevidence.bmj.com
107. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
108. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-08)
109. **BMJ Best Practice**, *Herpes simplex virus infection>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/53/management-approach (consulté le 2026-10-07)
110. **BMJ Best Practice**, *Cytomegalovirus infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/560/management-approach (consulté le 2023-11-10)
111. **BMJ Best Practice**, *Influenza infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/6/management-approach (consulté le 2023-11-10)
112. **Hanula Ryan ; Bortolussi-Courval Émilie ; Mendel Arielle ; Ward Brian J. ; Lee Todd C. ; McDonald Emily G.**, *Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA Internal Medicine, 2023, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0699| https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2805976/jamainternal_hanula_2023_oi_230015_1685994476.11386.pdf
113. **Worel**, *Prévention de l'Influenza*, 2018, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1246?searchTerm=griep
114. **BMJ Best Practice**, *Respiratory syncytial virus infection>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1165/prevention (consulté le 2023-11-10)
115. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
116. **European AIDS Clinical Society**, *Initial Regimens for ART-naïve Adults — EACS Guidelines*, https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults (consulté le 2025-03-20)
117. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prognosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
118. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
119. **BMJ Best Practice**, *Post-exposure HIV prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1109/management-approach (consulté le 2023-11-10)
120. **Dynamed**, *Maraviroc> Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/maraviroc#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (consulté le 2023-11-10)
121. **Dynamed**, *Lamivudine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/lamivudine#GUID-706039FC-EAB9-4ECB-9191-048F20BD5787 (consulté le 2023-11-10)
122. **Dynamed**, *Tenofovir Disoproxil Fumarate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tenofovir-disoproxil-fumarate#GUID-B5A7A5A6-621D-456F-A3CA-DD2700D05015 (consulté le 2023-11-10)
123. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis C> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/128/management-approach (consulté le 2023-11-10)
124. **Reis S. ; Metzendorf M. I. ; Kuehn R. ; Popp M. ; Gagyor I. ; Kranke P. ; Meybohm P. ; Skoetz N. ; Weibel S.**, *Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015395.pub3
125. **Dynamed**, *COVID-19 Management>Therapeutic Management>Remdesivir>Efficacy of Remdesivir*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/covid-19-management#TOPIC_GQV_NGY_3WB (consulté le 2023-11-16)

12. Immunité

12.1. Vaccins
12.2. Immunoglobulines
12.3. Immunomodulateurs
12.4. Allergie

12.1. Vaccins

Positionnement

- Les vaccins sont utilisés pour obtenir une immunisation active.
  - Le contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne généralement une réponse immunitaire humorale (évaluée par la mesure du taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficile à évaluer).
  - L'antigène administré est un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme inactivé (tué) ou des constituants de celui-ci (p.ex.des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Certains vaccins contre la COVID-19 contiennent des brins d'ARNm codant pour l'antigène.
  - Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.
- Degré de protection
  - La durée de l'immunité et donc la durée de la protection conférée par un vaccin est variable.
  - Le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps, dont la signification clinique n'est pas toujours claire.
- Vaccinations de base et calendrier vaccinal de base
  - Le Conseil Supérieur de la Santé (CCS) belge recommande un certain nombre de vaccinations de base, en s'appuyant sur des arguments scientifiques et épidémiologiques: voir *Avis CSS 9761, 2026*. Le *Tableau 12a.* présente le calendrier vaccinal de base chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Certaines vaccinations mentionnées dans ce tableau peuvent ne pas être incluses dans les programmes de vaccination d'une communauté. Le *Tableau 12a.* reprend aussi les vaccins mis à disposition gratuitement par les communautés.
  - Le CSS propose aussi un guide des vaccinations de rattrapage possibles ou souhaitables en cas d'état vaccinal incomplet ou en l'absence de vaccination antérieure: voir *Avis CSS 9111 (2013)*.
- L'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé pour objectif d'éradiquer la polio et de réduire considérablement les cancers du col de l'utérus et les infections par le virus de l'hépatite à l'échelle mondiale, ainsi qu'à interrompre la transmission endémique de la rougeole et de la rubéole (par exemple en Europe). La vaccination contre la polio (obligatoire en Belgique), contre la rougeole et la rubéole, contre l'hépatite B et contre le papillomavirus humain (HPV) constitue l'une des principales stratégies pour atteindre ces objectifs. Pour y parvenir, il faut une couverture vaccinale élevée sur plusieurs années. Si le poliovirus ne circule plus que dans un nombre limité de pays, la circulation des virus de la rougeole et de la rubéole reste beaucoup plus large.
- Il n'existe aucune preuve d'une relation causale entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques. Les données actuelles ne montrent pas non plus d'effet de la vaccination sur la survenue d'une nouvelle poussée.[1]
- Dans les nombreuses études scientifiques réalisées, aucun argument n'est trouvé en faveur d'un lien de causalité entre la vaccination et l'autisme, ni entre la présence de thiomersal dans les vaccins et l'autisme ou d'autres effets neurotoxiques.[2 3 4]
- Vaccinations obligatoires en Belgique: la seule vaccination légalement obligatoire pour les enfants est la

primovaccination contre la polio. Deux vaccins peuvent en outre être rendus obligatoires par l'employeur, pour les employés de certains secteurs: le vaccin contre le tétanos et le vaccin contre l'hépatite B.

- Remboursement et distribution des vaccins
  - Remboursement INAMI: un remboursement est prévu par l'INAMI pour certains vaccins, parfois limité à certains groupes spécifiques (cliquez sur le symbole ▸b pour afficher les modalités de remboursement).
  - Vaccins distribués par les communautés.
    - Les vaccins pour la vaccination de base des nourrissons, enfants et adolescents (*voir Tableau 12a.*) sont distribués gratuitement par la Communauté française et par la Communauté flamande, à l'exception du vaccin contre le rotavirus. Un certain nombre de vaccins sont également mis gratuitement à disposition pour les vaccinations de rattrapage chez les enfants et adolescents. Pour plus d'infos sur les vaccins fournis gratuitement par les communautés, et sur les groupes cibles, voir le *site Web de la Communauté française* ou de la *Communauté flamande*.
    - Un certain nombre de vaccins sont distribués gratuitement par les mêmes circuits pour la vaccination de certains groupes cibles d'adultes: *voir Tableau 12b.*.
  - Remboursement dans le cadre de voyages: les vaccins utilisés dans le cadre de la médecine des voyages ne sont pas remboursés, sauf le vaccin contre la rage.
  - Certains vaccins sont entièrement remboursés dans les professions à risque par l'Agence fédérale des risques professionnels. Pour plus de détails, *voir site Web Fedris*.
  - L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est légalement réservée aux médecins des centres agréés (*voir Wanda for doctors (Travel clinics / yellow fever vaccination centres*).
- Plusieurs organisations en Belgique publient des avis et des informations utiles sur les vaccinations.
  - Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS): *www.hgr-css.be/fr/domaine-vaccination*. Le CSS fournit des recommandations en matière de vaccination, fondées sur des arguments scientifiques et épidémiologiques. Le CSS ne prend pas en compte le coût de la vaccination et ne fait donc pas d'analyse coût-bénéfice. Dans chaque chapitre du Répertoire dédié aux vaccins, vous trouverez un résumé de l'avis du CSS. Dans sa rubrique "Positionnement", le CBIP fournit des informations complémentaires concernant le niveau de preuve, le bénéfice auquel on peut s'attendre dans certains groupes ou le rapport bénéfice/risque.
  - L'Institut de Médecine Tropicale, qui formule notamment des recommandations sur la vaccination des voyageurs: *Wanda for doctors* (informations en anglais uniquement) et *Wanda for travellers* (informations en français, en néerlandais et en anglais).
  - Le programme de vaccination en Communauté française: pour les vaccinateurs: *https://professionnels.vaccination-info.be/* et *www.vaccination-info.be/maladies-et-vaccins*; pour le public: *www.vaccination-info.be*
  - Le département "Zorg" de l'autorité flamande: pour les vaccinateurs et pour le public: *allesovervaccineren.be*

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
  - Il est préférable de ne **pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant (par exemple, la vaccination contre la fièvre jaune dans les zones à haut risque). **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
  - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi

au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*voir Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.

- Quelques vaccinations sont explicitement recommandées par le CSS pendant la grossesse (*voir Avis CSS 8754, 2020*):
  - **Vaccination contre l'influenza,** quel que soit le trimestre de la grossesse (*voir 12.1.1.5.*);
  - **Vaccination contre la coqueluche,** à chaque grossesse chez toutes les femmes entre la 24e et la 32e semaine de la grossesse [*voir 12.1.2.3.*];
  - **Primovaccination contre le tétanos,** en l'absence de vaccination antérieure (*voir 12.1.2.1.*).
  - **Vaccination contre la COVID-19:** le CSS recommande fortement et prioritairement la vaccination chez les femmes enceintes présentant des comorbidités ou celles susceptibles de présenter une grossesse à haut risque. Chez les autres femmes enceintes, la vaccination est encouragée sur une base individuelle, en pesant les bénéfices et les risques et en concertation entre le médecin (traitant) et la femme enceinte (zie *voir Avis CSS 9880 (2025)* et *12.1.1.16.*);
  - **Protection du nourrisson contre le VRS:** il existe deux stratégies pour protéger le nourrisson contre le VRS: (1) la vaccination maternelle pendant la grossesse avec le vaccin Abrysvo® (*voir 12.1.1.18.*) et (2) l'administration de nirsévimab au jeune nourrisson (*voir 11.4.2.*). Selon *l'Avis 9760, 2023*, l'une ou l'autre stratégie peut être choisie chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées.

- **Allaitement**
  - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.
  - **Vaccins vivants atténués**
    - Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le **vaccin rougeole-rubéole-oreillons** pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
    - Il est préférable d'**éviter** la vaccination par le **vaccin contre la fièvre jaune** pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à deux semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel (*voir 12.1.1.13.*).
    - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Alors que les patients âgés font souvent partie des groupes cibles de la vaccination, ce groupe de patients est souvent sous-représenté dans les études cliniques. L'efficacité des vaccins est donc difficile à évaluer chez les personnes âgées.
- Certains vaccins recommandés par le CSS chez le patient âgé ne sont pas remboursés. Leur coût peut donc s'avérer élevé pour le patient. Ce coût doit être pris en compte lors de la décision de prescrire un vaccin à un patient âgé.
- Dans ce chapitre, vous trouverez une rubrique « Patients âgés » pour les vaccins suivants : les vaccins dont les groupes cibles, tels que définis par le CSS, incluent des patients âgés, ainsi que les vaccins nécessitant une attention particulière chez le patient âgé.

Interactions

- Intervalles à respecter pour l'administration de plusieurs vaccins
  - Administration de plusieurs vaccins non vivants ou d'un vaccin non vivant avec un vaccin vivant : ces vaccins peuvent être administrés simultanément, mais de préférence en des sites d'injection distincts (pour permettre la surveillance des réactions locales).
  - Administration de plusieurs vaccins vivants : ces vaccins doivent être administrés soit simultanément (mais sur un membre différent), soit à un intervalle d'au moins 4 semaines, en raison d'une éventuelle interférence négative sur la réponse immunitaire. Selon les experts, le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons sont préférentiellement administrés à un intervalle d'au moins 4 semaines (si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent).
- L'administration d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants atténués. La vaccination devra parfois être différée. Après l'administration d'immunoglobulines, il est recommandé d'attendre 3 mois ou plus (en fonction du type d'Ig et de la dose d'Ig) avant d'administrer le vaccin rougeole-rubéole-oreillons(-varicelle) (source: *CDC*). Les anticorps monoclonaux contre le VRS (palivizumab, nirsévimab) peuvent être administrés en même temps ou n'importe quand avant ou après un vaccin (vivant ou non).

Précautions particulières

- La plupart des vaccins et solvants éventuels doivent être conservés entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Certains vaccins contre la COVID doivent être conservés congelés, avec des exigences strictes sur la façon de les transporter ou de les décongeler. Une conservation non optimale peut réduire l'immunogénicité. Le délai entre la reconstitution et l'administration doit être aussi court que possible.
- En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile (> 38,5° C), la vaccination est généralement reportée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire ou une diminution de l'efficacité.
- **Allergies et vaccinations**
  - Le terrain atopique ne constitue pas en soi une contre-indication à la vaccination.
  - **Un antécédent de réaction anaphylactique lors d'une administration précédente du vaccin ou à l'un des composants du vaccin, constitue une contre-indication à la vaccination.**
  - Les personnes à risque accru (telles que les personnes présentant une réaction allergique grave à un autre vaccin) seront vaccinées de préférence en milieu hospitalier.
  - Par mesure de sécurité, les patients seront surveillés pendant 15 minutes après la vaccination en ambulatoire.
  - Concernant la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants et des adultes, voir *"Traitement des réactions anaphylactiques en première ligne"*, *Folia d'avril 2013* et *Folia d'avril 2014* et l'avis du CSS "Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants" (*voir Avis CSS 8802, 2012*).
  - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des **protéines d'œuf de poulet**: ceci est signalé dans le Répertoire sous les spécialités concernées (vaccin contre la fièvre jaune, vaccins contre l'influenza).
    - Les personnes allergiques aux œufs peuvent toutefois être vaccinées en toute sécurité avec le vaccin contre la grippe, les protéines n'étant présentes qu'en très faibles quantités. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux œufs, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier.
    - Pour le vaccin contre la fièvre jaune, la vaccination en milieu hospitalier est recommandée en cas d'allergie confirmée aux œufs.
    - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cultures de fibroblastes de poulet (p. ex. les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) contiennent des quantités négligeables de protéines d'œuf de poulet, ne provoquant pas de réactions anaphylactiques; c'est pourquoi la

présence de protéines d'œuf de poulet n'est pas mentionnée au niveau de ces vaccins.
    - De nombreux vaccins contiennent des **traces d'antibiotiques** (gentamicine, kanamycine, néomycine, polymyxine B ou streptomycine). Certains vaccins contiennent aussi de la **gélatine** ou de la **levure**, ou du **latex au niveau du protecteur d'aiguille ou du piston.** Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques. Leur présence est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
    - Certains **additifs tels que les adjuvants et l'aluminium** peuvent parfois entraîner des réactions locales sévères, mais il ne s'agit pas de réactions allergiques. La présence de ces additifs est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
- **Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination**
    - Voir *Avis CSS 9158, 2019*. Quelques aspects importants de cet avis ont été abordés dans les *Folia de mars 2021*. La décision de vacciner ces patients et toutes les modalités à ce sujet relèvent souvent du domaine du spécialiste.
    - Les immunosuppresseurs (notamment les corticostéroïdes à haute dose) peuvent entraîner une diminution de la réponse immunitaire à la vaccination. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs.
    - Effectuer de préférence et si possible les vaccinations avant le début de l'immunosuppression: vaccins vivants atténués, au moins 4 semaines avant; vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant.
    - Vaccins vivants atténués
        - La vaccination avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'immunodéficience ou sous immunosuppression (notamment hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome; traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées (⩾ 10 mg de prednisone ou équivalent) pendant ⩾ 14 jours, des antitumoraux ou radiothérapie étendue; infection VIH non contrôlée): il existe un risque de réplication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.
        - Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant d'administrer un vaccin vivant atténué. L'intervalle à respecter dépendra de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur: voir l'*Avis du CSS 9158 (2019)* pour plus de détails.
    - Vaccins non vivants: la vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
    - Rien ne prouve que les vaccinations soient un facteur d'aggravation des maladies immunitaires chroniques ou un facteur déclenchant d'exacerbations. Par précaution, il est recommandé de ne pas vacciner, si possible, pendant la phase aiguë d'une exacerbation de maladie immunitaire chronique.

Administration et posologie

- Le calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents, est présenté dans le *Tableau 12a*.
- En cas de vaccination incomplète ou si aucune vaccination n'a été effectuée, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables: *voir Avis 9111 (2013)*.
- En principe, un schéma de vaccination incomplet ne doit pas être repris depuis le début. Le schéma peut être poursuivi en reprenant la série de vaccinations là où le schéma avait été arrêté, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière dose administrée (*voir Avis CSS 9111, 2013*).
- Pour obtenir une réponse immunitaire suffisante au vaccin, il est essentiel de bien respecter les intervalles indiqués et l'âge minimum.
- Voie d'administration
    - Les vaccins injectables sont en principe administrés par voie intramusculaire; certains vaccins peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée. Le vaccin contre la tuberculose est administré par voie intradermique, et il existe aussi un schéma de vaccination par voie intradermique pour le vaccin contre la rage. En principe, les vaccins contenant de l'aluminium ou certains autres adjuvants ne devraient pas être administrés par voie sous-cutanée.

- Chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par des anticoagulants), l'administration par voie intramusculaire est souvent évitée (risque d'hématomes), et certains vaccins peuvent être administrés par voie sous-cutanée. Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
- L'administration intravasculaire doit absolument être évitée.

- Site d'injection
  - L'injection intramusculaire chez les enfants de moins d'un an se fait de préférence au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence dans le haut du bras (muscle deltoïde).
  - L'injection sous-cutanée chez les enfants de moins d'un an se fait habituellement au niveau de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence au niveau de la face dorsale du bras, en particulier dans la région tricipitale.

Tableau 12a. Calendrier vaccinal de base des nourrissons, enfants et adolescents des Communautés et du Conseil Supérieur de la Santé (v) (situation au 01/11/2026)

Âge	**Vaccin**	*Avis du CSS 9761 (2026)*	**Mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande**[1]	**Mis à disposition gratuitement par la Communauté française**[2]
8 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B[3]	v	Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	pneumocoque: 1e dose	v	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1e dose	v	/	/
12 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B		Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2e dose	v	/	/
16 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B	v	Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	pneumocoque: 2e dose	v	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	éventuellement rotavirus 3e dose, selon le vaccin utilisé	v	/	/
24 semaines	pneumocoque: 3e dose (seulement pour le PCV20)[5]	v	/	/
12 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche,	v	/	/

	Hib, hépatite B			
	rougeole, oreillons, rubéole: 1e dose	v	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumocoque: 3e dose (uniquement pour le PCV13)[5]		Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B		Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	méningocoque ACWY[6]	v	Nimenrix®	Nimenrix®
	pneumocoque (4e dose pour le PCV20)	v	/	/
24 mois	rougeole, rubéole, oreillons: 2e dose	v[7]	M.M.R. VaxPro®	/
5 à 6 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche: rappel	v	Infanrix-IPV® (1e primaire) (Imovax Polio®[4])	Infanrix-IPV® (3e maternelle)
7 à 9 ans [7]	rougeole, oreillons, rubéole: 2e dose		/	M.M.R. VaxPro® (2e primaire)
11 à 13 ans[8]	jeunes filles et garçons: papillomavirus humain (2 doses)	v	Gardasil 9® (1e secondaire)	Gardasil 9® (2e secondaire)
15 à 16 ans	diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*)	v	Boostrix® (3e secondaire)	Boostrix® (4e secondaire)
	méningocoque ACWY[6]	v	/	/

[1] Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (*www.vaccinnet.be*), en cas de problème, envoyez un e-mail à vaccinnet@vlaanderen.be. Il est obligatoire d'enregistrer toutes les vaccinations sur Vaccinnet. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents: *pour plus d'infos, voir le site Web de la Communauté flamande*.

[2] à commander en ligne via *https://www.e-vax.be*. En cas de problème, envoyez un: e-mail: à support@e-vax.be. Il est fortement encouragé d'enregistrer chaque vaccination sur e-vax.be. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents. Pour plus d'infos, *voir le site Web de la Communauté française*.

[3] Une dose supplémentaire du vaccin pédiatrique contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance chez les enfants d'une mère porteuse de l'antigène HBs (*voir 12.1.1.7.*).

[4] Imovax Polio® (vaccin uniquement contre la polio): seulement pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier vaccinal de base. En

Communauté française, depuis le 1er septembre 2023, le vaccin Imovax Polio® est seulement mis à disposition gratuitement dans le cadre des consultations de l'ONE.

[5] Vaccination antipneumococcique : l'administration d'une 3e dose à l'âge de 24 semaines concerne uniquement le vaccin PCV20 (voir Avis CSS 9836, 2025).

[6] À l'âge de 13 à 15 mois, les enfants sont vaccinés contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y (*voir 12.1.2.5.*). Le CSS recommande également 1 dose de vaccin conjugué contre les méningocoques de types ACWY à l'âge de 15-16 ans (en même temps que la vaccination de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche): la dose de rappel n'est pas mise à disposition gratuitement par les communautés (situation au 01/08/2025).

[7] Le CSS recommande d'administrer la 2e dose du vaccin RRO à partir de l'âge de 24 mois (voir *Avis CSS 9915, 2026*). En septembre 2025, la Communauté flamande a modifié le calendrier vaccinal de base. Une vaccination de rattrapage est prévue pour les enfants âgés de 2 à 8 ans (*voir aussi Folia de septembre 2025*). En Communauté française, la 2e dose du vaccin RRO est administrée en deuxième primaire (situation au 01/11/2026).

[8] Le vaccin Engerix-B20® est uniquement mis à disposition par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson ; le schéma consiste en 2 doses (*voir 12.1.1.7.*).

Tableau 12b. Vaccinations chez les adultes: vaccins mis gratuitement à disposition par les Communautés (situation au 1er septembre 2025)

	Communauté flamande: vaccins et groupes cibles[1]	**Communauté française: vaccins et groupes cibles[2]**
Diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*)	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) et personnes vivant sous le même toit • Personnes travaillant avec de jeunes enfants • Toutes les indications pour la primovaccination ou la vaccination de rappel (tous les 10 ans) contre contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche chez les adolescents et adultes	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) • Vaccination de rappel jusqu'à l'âge de 20 ans • Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire
Polio	Imovax Polio® Demandeurs d'asile et personnes < 18 ans venant de pays où circule le virus de la poliomyélite, voir *Wanda for doctors (Polio)*	/
Vaccin contre l'influenza	Vaxigrip® Résidents d'établissements de soins agréés (p.ex. maisons de repos et de soins)	/
Vaccin contre la COVID-19	Comirnaty LP.8.1®	Comirnaty LP.8.1®
Oreillons, rougeole, rubéole	M.M.R. VaxPro® - Vaccination de rattrapage des personnes nées après 1970 qui n'ont pas reçu deux doses	M.M.R. VaxPro® • Vaccination de rattrapage des personnes jusqu'à l'âge de 20 ans n'ayant pas reçu deux doses

		• Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire

[1] Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (*www.vaccinnet.be*). En cas de problème, envoyez un e-mail à *vaccinnet@vlaanderen.be*. Il est obligatoire d'enregistrer chaque vaccination sur Vaccinet. Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande, *voir le site Web de la Communauté flamande*.
[2] Vaccins à commander via *https://www.e-vax.be*. En cas de problème, envoyez un e-mail à *support@e-vax.be*. Il est fortement encouragé d'enregistrer chaque vaccination sur *e-vax.be*. Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté française, *voir le site Web de la Communauté française*.

12.1.1. Vaccins antiviraux

Les vaccins antiviraux contiennent des virus vivants (atténués), des virus inactivés, des antigènes extraits de virus ou obtenus par génie génétique, ou le code génétique de fabrication de l'antigène viral.

12.1.1.1. Vaccin contre la poliomyélite

Le vaccin disponible est un vaccin inactivé injectable contenant des antigènes des 3 types de poliovirus (type 1, 2 et 3).
Il existe également des vaccins combinés contenant les antigènes des 3 types de poliovirus: voir chapitres *12.1.3.4.*, *12.1.3.5.*, *12.1.3.6.* et *12.1.3.7.*

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La vaccination contre la poliomyélite avant l'âge de 18 mois est la seule vaccination obligatoire en Belgique. La vaccination systématique a pour but d'éradiquer la poliomyélite. Dans 90 à 95% des cas, l'infection à poliovirus reste asymptomatique, mais elle peut entraîner une paralysie chez 1 personne infectée sur 100 à 1 personne sur 200.[5]
- Dans certains cas, chez les immigrants et les réfugiés provenant de zones à risque et chez les voyageurs se rendant dans des zones à risque, il conviendra d'administrer une ou plusieurs doses supplémentaires du vaccin contre la polio (*voir rubrique "Administration et posologie"*).
- Distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
  - Primovaccination contre la polio chez les nourrissons : un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés: Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (*voir tableau 12a* et *12.1.3.7.*).
  - Dose de rappel contre la polio à l'âge de 5-6 ans : Infanrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés (*voir tableau 12a* et *12.1.3.5.*).
  - Enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier de vaccination de base: Imovax Polio® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande (*voir tableau 12a*).
  - Demandeurs d'asile et personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite: en Communauté flamande, Imovax Polio® est mis à disposition gratuitement (*voir tableau 12b*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la poliomyélite fait partie du *calendrier vaccinal de base*.

Indications (synthèse du RCP)

- Imovax Polio®: immunisation active contre la polio chez les nourrissons, les enfants et les adultes (primovaccination et rappels).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence polio, voir

- *12.1.3.4.*
- *12.1.3.5.*
- *12.1.3.6.*
- *12.1.3.7.*

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [*voir Folia de juillet 2012*].

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**: les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement**: les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Primovaccination des enfants avant l'âge de 5 mois
  - Primovaccination des enfants (en utilisant le vaccin hexavalent, à partir de l'âge de 8 semaines, quatre doses au total): *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
  - Primovaccination des enfants par le vaccin contre la polio uniquement (à partir de l'âge de 8 semaines, trois doses au total): les deux premières doses avec un intervalle de 8 semaines pendant la première année de vie; la troisième dose dans la deuxième année de vie (avant l'âge de 18 mois), au moins 6 mois après la deuxième dose.
  - Une injection de rappel est indiquée à l'âge de 5 à 7 ans.
- Primovaccination des enfants dès l'âge de 5 mois: un schéma vaccinal de rattrapage doit être appliqué: *voir Avis CSS 9111, 2013.*
- Vaccination contre la poliomyélite chez les adolescents et les adultes ayant récemment émigré d'une région à risque ou voyageant vers des zones à risques:
  - Pour plus d'infos concernant les voyageurs se rendant dans des zones à risque (Afrique, Asie): voir *Wanda for doctors (Polio).*
  - En cas de vaccination antérieure complète, une seule dose supplémentaire (éventuellement d'un vaccin combiné), à partir de l'âge de 16 ans et au moins 10 ans après la dernière dose, confère une protection à vie.
  - Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, le schéma complet doit être effectué: 2 vaccinations à 8 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième vaccination 6 mois plus tard.

- En cas de vaccination de base incomplète: administrer dose(s) supplémentaire(s) de façon à avoir administré au total 3 doses (quelle que soit la date d'administration de la ou des premières doses).

12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole

Vaccin à base de virus vivants atténués.
Le vaccin monovalent contre la rougeole n'est plus commercialisé en Belgique.
Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points *12.1.3.1.* et *12.1.3.2.*

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rougeole.
- La vaccination contre la rougeole vise à prévenir les complications graves liées à la rougeole telles que l'encéphalite (1 cas sur 1.000) et les surinfections bactériennes (otite, pneumonie).
- Deux doses du vaccin confèrent chez plus de 95% des personnes vaccinées une protection prolongée (probablement à vie) contre la rougeole.
- Pour enrayer les épidémies de rougeole, il faut atteindre un taux de vaccination très élevé (> 95% de la population), ce qui est seulement possible avec une vaccination de base de 2 doses.
- Pour la primovaccination des enfants, la première dose est prévue à l'âge de 12 mois. Parfois, des enfants âgés de 6 à 12 mois sont déjà vaccinés "provisoirement"; c'est le cas lors d'une épidémie de rougeole, chez des enfants qui vivent en institution ou qui ont un risque élevé de contamination (p.ex.en cas de voyage dans un pays où la rougeole est endémique) ou de complications (p.ex. chez des enfants atteints de mucoviscidose, maladies cardiaques). **Cette dose administrée à des enfants de 6 à 12 mois ne confère pas encore une protection suffisante,** une vaccination complète doit donc encore être effectuée à partir de l'âge de 12 mois (*voir calendrier de vaccination de base*).
- Chez les adultes nés après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinés contre la rougeole, la vaccination contre la rougeole est recommandée [*voir Avis CSS 9111, 2013*]. La rougeole étant endémique en Belgique avant 1970, les personnes nées avant cette date sont considérées comme immunisées.
- Prophylaxie post-exposition: chez les personnes qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle. *Voir Avis CSS 9878 (2025)*[6] Pour les recommandations en Wallonie-Bruxelles, *voir la fiche informative MATRA rougeole*; pour les recommandations en Flandre, *voir Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen – mazelen*
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, *voir 12.1.3.1.*
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, *voir 12.1.3.2.*
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéficient si la personne vaccinée développe un rash après la vaccination (survenant généralement 5 à 12 jours après la vaccination) [Conseil Supérieur de la santé, *Avis CSS 9158 (2019)*].
- Voyages (*voir Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors (Measles)*:
  - Il est important de vérifier et de compléter l'état de vaccination contre la rougeole, surtout en cas de voyage dans des zones à risque.
  - Enfants qui se rendent dans un pays à haut risque [voir *Wanda for doctors (Measles: countries with an outbreak)*]:
    - enfants entre 6 et 12 mois: une vaccination précoce est recommandée (suivie de la vaccination de base classique complète);
    - enfants de 12 mois et plus dont la première dose date d'il y a plus d'un mois: il est recommandé d'administrer la deuxième dose avant le départ en voyage, même si c'est plus tôt que prévu dans le calendrier vaccinal de base. Il n'est plus nécessaire d'administrer une dose supplémentaire par

la suite.

- Distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre la rougeole, un vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons est mis à disposition gratuitement par les communautés: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12a* et *12.1.3.1.*).
  - Un vaccin pour la vaccination de rattrapage contre la rougeole est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains adultes: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12b* et *12.1.3.1.*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole fait partie du *calendrier vaccinal de base*.

Indications (synthèse du RCP)

- *Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 12.1.3.1.*

Administration et posologie

- *Voir 12.1.3.1.*

12.1.1.3. Vaccin contre les oreillons

Vaccin à base de virus vivants atténués.
Le vaccin monovalent contre les oreillons n'est plus commercialisé en Belgique.
Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points *12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- La vaccination contre les oreillons a pour objectif d'éviter des complications telles que la pancréatite, la méningite, la surdité (parfois définitive), l'orchite postpubertaire (avec un faible risque de stérilité définitive) et l'ovarite.
- Le composant oreillons du vaccin rougeole-rubéole-oreillons est le moins efficace des trois composants. L'affinité des anticorps générés n'est pas aussi élevée pour toutes les souches du virus des oreillons, et la protection diminue légèrement avec le temps. Selon certaines données, une vaccination de base complète permet d'obtenir une immunité adéquate contre les oreillons chez 80 à 90% seulement des personnes vaccinées. Un taux élevé de couverture vaccinale (90 à 92%) avec deux vaccinations est nécessaire pour empêcher la circulation des oreillons au sein d'une population où les contacts entre individus sont fréquents.
- La vaccination après une exposition naturelle au virus des oreillons n'offre pas de protection supplémentaire.[7]
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, *voir 12.1.3.1.*
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, *voir 12.1.3.2.*
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.
- Distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre les oreillons, un vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons est mis à disposition gratuitement par les communautés: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12a.* et *12.1.3.1.*).
  - Un vaccin pour la vaccination de rattrapage contre les oreillons est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains adultes: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12b.* et *12.1.3.1.*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre les oreillons fait partie du *calendrier vaccinal de base*.

Indications (synthèse du RCP)

- *Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 12.1.3.1.*

Administration et posologie

- *Voir 12.1.3.1.*

12.1.1.4. Vaccin contre la rubéole

Vaccin à base de virus vivants atténués.
Le vaccin monovalent contre la rubéole n'est plus commercialisé en Belgique.
Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points *12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rubéole.
- Après la vaccination de base complète, une séroconversion est observée chez 98 à 100% des enfants.
- La vaccination contre la rubéole vise à prévenir les malformations congénitales et les retards de développement survenant chez les enfants nés de mères infectées au cours des trois premiers mois de leur grossesse (syndrome de rubéole congénitale).
- La détermination systématique du taux d'anticorps (IgG) ne se justifie que chez les femmes ayant un désir de grossesse. La vaccination est recommandée chez **les femmes souhaitant une grossesse** et qui n'ont pas été vaccinées et n'ont pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole [*Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage*]. Les mères n'ayant pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole peuvent être vaccinées (immédiatement) après l'accouchement; cette vaccination peut se faire même en cas d'allaitement maternel (sauf si le nourrisson a une immunité réduite).[8 9]
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, *voir 12.1.3.1.*
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, *voir 12.1.3.2.*
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.
- Distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
    - Pour la vaccination de base des nourrissons contre la rubéole, un vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons est mis à disposition gratuitement par les communautés: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12a.* et *12.1.3.1.*).
    - Un vaccin pour la vaccination de rattrapage contre la rubéole est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains adultes: M.M.R. VaxPro® (*voir tableau 12b.* et *12.1.3.1.*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rubéole fait partie du *calendrier vaccinal de base*.
- La vaccination est recommandée chez les adultes n'ayant pas été vaccinés pendant l'enfance, en particulier chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre la rubéole. L'anamnèse relative à une éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas [*voir Avis CSS 9111, 2013*].

Indications (synthèse du RCP)

- *Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 12.1.3.1.*

Administration et posologie

- *Voir 12.1.3.1.*

12.1.1.5. Vaccin contre l'influenza

Voici les vaccins antigrippaux disponibles pour la saison 2026-2027. Il s'agit de vaccins antigrippaux trivalents (c'est-à-dire avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 1 composante du virus de l'influenza B):

- les vaccins à dose standard Alpharix ®, Vaxigrip® et Influvac ® (contenant 15 µg d'antigène par souche grippale), préparé sur cultures d'œufs de poule fécondés;
- le vaccin adjuvanté à dose standard Fluad® (contenant 15 µg d'antigène par souche grippale), préparé sur cultures d'œufs de poule fécondés;
- le vaccin à dose standard Flucelvax® (contenant 15 µg d'antigène par souche grippale), préparé sur cultures cellulaires;
- le vaccin à haute dose Efluelda ® (contenant 60 µg d'antigène par souche grippale), préparé sur cultures d'œufs de poule fécondés.

Ce sont tous des vaccins injectables "inactivés".

Les vaccins contre l'influenza contiennent les deux glycoprotéines membranaires des virus influenza A et influenza B: l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Chez l'homme, on connaît pour l'influenza A trois sous-types principaux de l'antigène H (H_1, H_2 et H_3) et deux sous-types de l'antigène N (N_1 et N_2). Les variations subies par les antigènes H et/ou N sont radicales (*shift*), ou plus fréquemment, mineures (*drift*).

La composition des vaccins est adaptée chaque année conformément aux prescriptions de l'Organisation Mondiale de la Santé. La liste des vaccins adaptés à la prochaine saison hivernale est publiée chaque année dans les Folia de septembre.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Le CSS recommande fortement la vaccination systématique de certains groupes cibles prioritaires. Il s'agit principalement des personnes à risque accru de complications: par exemple les personnes présentant une pathologie sous-jacente, les personnes immunodéficientes, les femmes enceintes, les personnes de 65 ans et plus: voir les rubriques "Avis du Conseil Supérieur de la santé" et "Grossesse et allaitement". La définition des groupes à risque par les autorités sanitaires se fonde essentiellement sur un consensus, faisant souvent intervenir des considérations pragmatiques.
- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles confèrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple, dans une méta-analyse[10] , ce risque passe de 6% à 2,4% chez les personnes âgées vaccinées). Globalement, leur effet est modeste, surtout au cours des saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité limitée des données disponibles.[10 11] [*Voir Folia d'août 2020* et le *guideline WOREL "Prévention de l'influenza en médecine générale"*, 2018[12]].
- Dans des études randomisées, le vaccin à haute dose confère une meilleure protection contre l'infection grippale que les vaccins à dose standard non adjuvantés (*voir Folia d'octobre 2025*). Des données observationnelles suggèrent une protection plus élevée contre l'infection grippale avec le vaccin adjuvanté par rapport au vaccin à dose standard non adjuvanté. Dans une étude randomisée, le vaccin adjuvanté à dose standard s'est avéré non inférieur au vaccin à haute dose pour prévenir la grippe

confirmée par PCR (*voir Folia de juillet 2026*). Pour les deux vaccins, il n'est pas certain que cette protection plus élevée se traduise par une baisse du risque de complications sévères de la grippe [*voir Folia de mars 2022* et *Folia de septembre 2025*].

- Le vaccin adjuvanté et le vaccin à haute dose coûtent plus cher que les vaccins à dose standard non adjuvantés (tant pour le patient que pour la communauté).
- Dans l'*Avis du CSS*, le vaccin préparé sur cultures cellulaires est recommandé chez les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère aux œufs et est à envisager chez les autres personnes allergiques aux œufs.
- Il est généralement admis qu'une bonne hygiène des mains, de la toux et des éternuements est importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza, mais ceci est très peu documenté. Les données concernant le port d'un masque ne sont pas univoques.[13]
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/07/2026]
  - Les vaccins à dose standard non adjuvantés sont remboursés (en catégorie b) notamment pour les personnes à haut risque de complications pour lesquelles le CSS recommande fortement la vaccination, et pour les personnes âgées de 50 à 65 ans en bonne santé pour lesquelles le CSS recommande la vaccination sur une base individuelle (cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
  - Le vaccin à haute dose et le vaccin adjuvanté à dose standard sont remboursés (en catégorie b) chez les personnes de ⩾65 ans chez lesquelles le CSS recommande la vaccination avec un vaccin antigrippal à haute dose ou adjuvanté (cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
  - Le vaccin préparé sur cultures cellulaires est remboursé (en catégorie b) pour tous les groupes à risque et pour tous les adultes âgés de 50 ans ou plus, indépendamment de la présence de facteurs de risque (cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
  - Pour tous les vaccins antigrippaux, la mention "Tiers payant applicable" est suffisante pour obtenir le remboursement.
  - Dans la Communauté flamande, les vaccins contre la grippe sont mis à disposition gratuitement pour les résidents d'établissements de soins agréés (*voir Tableau 12b*).
- Le pharmacien est autorisé à prescrire et à administrer l'un des vaccins antigrippaux disponibles. Le vaccin est remboursé s'il est délivré dans une pharmacie publique, si le patient répond aux critères de remboursement et si la délivrance est enregistrée dans le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) du patient.
- L'oséltamivir a une place limitée dans la prévention et le traitement de la grippe (*voir 11.4.2.*), mais cela ne change rien aux recommandations concernant la vaccination.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Avis du CSS pour la saison 2026-2027: *voir Avis CSS 9879, 2026*.
- Le CSS recommande la vaccination des groupes suivants (même priorité pour les 3 groupes):
  - Groupe 1: personnes à risque accru de complications liées à la grippe ("personnes à haut risque"), à savoir:
    - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant
      - une affection chronique (même stabilisée) d'origine pulmonaire (incluant l'asthme sévère), cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique ou rénale,
      - une affection métabolique (incluant le diabète)
      - une affection neuromusculaire
      - des troubles immunitaires (naturels ou induits)
      - toute personne avec un IMC ⩾ 40
    - toute personne de 65 ans et plus;
    - les personnes résidant dans une institution;
    - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse;

        - tous les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'acide acétylsalicylique au long cours.
    - Groupe 2: personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors institutions de soins.
    - Groupe 3: personnes vivant sous le même toit (stratégie de vaccination "cocoon") que
        - des personnes à risque du groupe 1 (excepté pour l'entourage des femmes enceintes vaccinées avant l'accouchement);
        - des enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas été vaccinée contre la grippe pendant la grossesse.
- Chez les personnes **âgées de 65 ans et plus**, le CSS recommande de privilégier un vaccin à haute dose ou un vaccin à dose standard adjuvanté. Le CSS mentionne que les deux vaccins renforcés ont démontré une supériorité clinique par rapport aux vaccins à dose standard, mais que la qualité des données est meilleure pour le vaccin à haute dose que pour le vaccin à dose standard adjuvanté.
- Chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui ne font pas partie des groupes cibles susmentionnés, il est recommandé d'évaluer le besoin de vaccination "sur une base individuelle".
    - Le CSS demande de prendre en compte, chez les personnes de 50 à 65 ans, des facteurs tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et/ou l'obésité pour décider, sur une base individuelle, si un vaccin est nécessaire. Le CSS fait référence à quelques études montrant que les personnes qui consomment de l'alcool de manière excessive, qui fument ou dont l'IMC ⩾30, ont un risque plus élevé de développer la grippe (et de présenter des complications liées à la grippe).
    - Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans (en raison de l'absence de bénéfice en termes d'hospitalisation par exemple), en s'appuyant sur le guide de pratique clinique du *WOREL sur la prévention de l'influenza en médecine générale (2018)*. Les personnes en bonne santé âgées de moins de 65 ans présentent un risque plus faible de complications liées à la grippe que les personnes âgées de plus de 65 ans (CDC).
- Le CSS recommande également la vaccination de certains groupes professionnels afin d'éviter l'échange de matériel génétique entre les virus animaux et humains de la grippe.
    - Les éleveurs professionnels de volailles et de porcs ainsi que les membres de leur famille vivant sous le même toit.
    - Les personnes qui, de par leur profession, sont en contact avec des volailles et des porcs vivants.

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccins antigrippaux à dose standard: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois.
- Vaccin antigrippal adjuvanté à dosage standard: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les personnes de 50 ans et plus.
- Vaccin antigrippal à haute dose: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les personnes de 60 ans et plus.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants *voir 12.1. > rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Rare: réactions allergiques (urticaire, éruption cutanée) allant jusqu'à l'anaphylaxie.
- Céphalées, myalgies.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
    - *Voir 12.1. et Folia de novembre 2013*, *Folia d'août 2018 et Folia d'août 2021*.
    - La vaccination contre l'influenza est recommandée explicitement par le CSS pour toutes les femmes

qui sont enceintes au moment de la saison grippale.
    - Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination (quel que soit le trimestre) pour l'enfant à naître.
    - L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine, mais le risque de complications de la grippe chez la femme enceinte serait plus élevé que dans la population générale. Lorsque la femme est vaccinée en période de grossesse, l'enfant naît avec des anticorps contre l'influenza, ce qui confère une protection partielle au cours des premiers mois de vie. Des données montrent que la vaccination réduit le risque d'accouchement prématuré.
- **Allaitement**: les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Dans l'avis du CSS, les plus de 65 ans font partie du groupe cible prioritaire pour la vaccination contre l'influenza; ils sont à risque accru de complications, en particulier lorsqu'ils présentent une affection chronique sous-jacente.
- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, le CSS recommande de privilégier un vaccin à haute dose ou un vaccin adjuvanté à dose standard. Dans des études randomisés, le vaccin à haute dose confère une meilleure protection contre l'infection grippale que les vaccins à dose standard non adjuvantés (*voir Folia d'octobre 2025*). Des données observationnelles suggèrent une efficacité supérieure pour le vaccin adjuvanté à dose standard par rapport au vaccin à dose standard chez les patients de 65 ans ou plus (*voir Folia de septembre 2025*). Dans une étude randomisée, le vaccin adjuvanté à dose standard s'est avéré non inférieur au vaccin à haute dose pour prévenir la grippe confirmée par PCR (*voir Folia de juillet 2026*).

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1*.
- La vaccination simultanée contre la grippe et contre la COVID-19 est sûre et efficace.[14]

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des **protéines d'œuf de poulet**: ceci est signalé dans le Répertoire sous les spécialités concernées. Les personnes allergiques aux œufs peuvent toutefois être vaccinées en toute sécurité avec le **vaccin contre la grippe**, les protéines n'étant présentes qu'en très faibles quantités. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux œufs, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier.
- Depuis la saison 2026-2027, un vaccin inactivé préparé sur cultures cellulaires (au lieu d'œufs de poule fécondés) est disponible. Dans l'*Avis du CSS*, le vaccin préparé sur cultures cellulaires est recommandé chez les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère aux œufs et est à envisager chez les autres personnes allergiques aux œufs.

Administration et posologie

- *Voir 12.1*.
- Le CSS recommande d'administrer le vaccin contre la grippe en même temps que le vaccin contre la COVID-19 au mois d'octobre. En cas d'administration seule et donc non concomitante avec le vaccin contre la COVID-19, le CSS recommande la vaccination à partir de la mi-octobre.

- Les vaccins contre l'influenza sont de préférence administrés par voie intramusculaire. Eflueldа® peut éventuellement être administré par voie sous-cutanée. Pour Influvac® et Vaxigrip®, l'administration par voie sous-cutanée est à envisager selon les RCP, chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
- Chez les enfants de moins de 6 mois, la vaccination contre l'influenza n'est pas recommandée en raison de la faible réponse immunitaire. Ils peuvent être partiellement protégés en vaccinant la mère pendant la grossesse (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Une seule dose suffit. Ce n'est que chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés auparavant et chez lesquels la vaccination est indiquée (*voir la rubrique "Positionnement"*), que deux injections à au moins un mois d'intervalle sont recommandées (la deuxième injection de préférence avant décembre).
- Les vaccins à dose standard non-adjuvantés (Alpharix®, Vaxigrip® et Influvac®) et le vaccin à dose standard préparé sur cultures cellulaires (Flucelvax®) peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois (RCP), à la même dose que pour les adultes. Le vaccin adjuvanté à dose standard (Fluad®) peut être utilisé à partir de l'âge de 50 ans (RCP). Le vaccin à haute dose (Eflueldа®) ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 60 ans (RCP).

12.1.1.5.1. Vaccins hiver 2026-2027

Voir Folia de mars 2026.

12.1.1.6. Vaccin contre l'hépatite A

Le vaccin contre l'hépatite A est constitué de virus inactivés.
Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en *12.1.3.8.*.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Le CSS recommande la vaccination contre l'hépatite A dans certains groupes à risque, par exemple certains voyageurs (voir plus loin), les personnes exposées professionnellement aux eaux usées et aux fèces, et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"].
- L'immunité acquise après l'administration de deux doses du vaccin monovalent persiste pendant au moins 25 ans. La première dose du vaccin monovalent donne déjà une protection temporaire (de presque 100% pendant 1 an) [*voir Avis CSS 8815, 2013*].
- Une infection par le virus de l'hépatite A confère une immunité à vie, et en présence d'anticorps contre l'hépatite A, il est inutile de vacciner. Chez les personnes élevées en zone endémique et chez les personnes nées avant 1950, il peut être utile de déterminer le taux d'anticorps avant de vacciner [*Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].
- Prophylaxie post-exposition chez les contacts qui n'ont pas reçu le schéma à 2 doses: la vaccination, réalisée le plus tôt possible (dans les deux semaines) après un contact avec un cas index, peut conférer une protection.[15] Pour les recommandations en Wallonie-Bruxelles, voir *fiche informative MATRA* hépatite A; pour les recommandations en Flandre, voir *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*. Le vaccin entraîne très rapidement la production d'anticorps et le temps d'incubation de l'hépatite A est assez long. Pour cette indication, le vaccin combiné contient une quantité trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, *voir 12.1.3.8.*
- Voyages: la vaccination est fortement recommandée lors de voyages vers des régions à risque [*voir rubrique "Administration et posologie"*, *Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis A)*].

- Remboursement [situation au 01/02/2026]
  - Le vaccin contre l'hépatite A est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir *site Web Fedris*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS recommande la vaccination des groupes suivants (voir *Avis 8815 Vaccination de l'adulte contre l'hépatite A (2013)*).
  - Voyageurs vers des régions endémiques.
  - Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
  - Candidats à une greffe hépatique.
  - Patients atteints d'une affection hépatique chronique (notamment les patients atteints d'hépatite B ou d'hépatite C).
  - Patients hémophiles.
  - Personnes en contact avec un patient atteint d'hépatite A.
  - Personnel et résidents d'institutions pour personnes atteintes d'un retard mental.
  - Enfants et adolescents d'immigrés se rendant dans leur pays d'origine si l'hépatite A y est endémique [*voir Folia d'avril 2009*].
  - Personnes actives dans la chaîne alimentaire.
  - Personnes en contact étroit avec un enfant adopté récemment provenant d'un pays où l'hépatite A est endémique.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'hépatite A:
  - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 15 ans (Havrix Junior®)
  - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 17 ans (Vaqta Junior®)
  - à partir de l'âge de 16 ans (Avaxim®, Havrix®)
  - à partir de l'âge de 18 ans (Vaqta®)

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Deux injections, avec un intervalle de 6 à 12 mois (Havrix®), de 6 à 18 mois (Vaqta®) ou de 6 à 36 mois (Avaxim®). Les schémas inachevés sont complétés en reprenant là où ils ont été arrêtés (*voir 12.1.*).
- Voyages: la première injection du vaccin contre l'hépatite A doit se faire en principe au moins deux semaines avant le départ, mais la vaccination juste avant le départ reste justifiée, le schéma étant alors complété ultérieurement.
- Les vaccins contre l'hépatite A sont administrés de préférence par voie intramusculaire. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants) (*voir 12.1.*). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

12.1.1.7. Vaccin contre l'hépatite B

Ce vaccin est constitué de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs), obtenu par génie génétique.
Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en *12.1.3.8.*

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- **Enfants et adolescents**
  - La vaccination contre l'hépatite B est incluse dans le calendrier vaccinal de base depuis 1999.
  - Chez les enfants et les adolescents qui ont été correctement vaccinés, plus de 95% répondent bien au vaccin, et un contrôle du taux d'anticorps ou une vaccination de rappel ne sont dès lors pas recommandés. On estime qu'ils sont protégés à vie.
- **Adultes**
  - On estime que la plupart des adultes ayant reçu une vaccination complète et correctement réalisée sont protégés à vie contre la maladie et le portage chronique.
  - Dans certains groupes à haut risque (par exemple, patients immunodéprimés, travailleurs de la santé, patients en insuffisance rénale sévère, en particulier les patients sous dialyse rénale chronique), un contrôle du taux d'anticorps (anti-HBs) peut être envisagé *1 à 3 mois après la primovaccination complète*. La prise en charge des personnes dont le taux d'anticorps est inférieur à 10 UI/litre nécessite l'avis d'un spécialiste.
  - Si un taux d'anticorps < 10UI/litre est constaté **longtemps après une primovaccination complète et correctement réalisée** (par exemple au moment de commencer un métier à risque ou une formation en soins de santé), il faut administrer 1 dose du vaccin puis déterminer le taux d'anticorps (anti-HBs) après 1 à 3 mois. Si le taux a augmenté et dépasse 10UI/litre, le sujet est considéré comme protégé à vie et aucune autre action n'est requise (le taux doit être bien documenté dans le dossier du patient). Si le taux reste inférieur à 10 UI/litre, un rappel de vaccination est recommandé (*voir rubrique "Administration et posologie"*), après avoir exclu une infection chronique (dépistage de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc).[16 17 18]
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, *voir 12.1.3.8.*
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
  - Pour la vaccination de base contre l'hépatite B, un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés: Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (voir *Tableau 12a.* et *12.1.3.7.*).
  - Les vaccins contre l'hépatite B sont remboursés (en catégorie B) par l'INAMI dans certaines tranches d'âge et certains groupes à risque (cliquer sur le symbole ▸b au niveau de la spécialité), et par

l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection (voir *site Web Fedris*).
    - Engerix-B 20® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson (*voir Tableau 12a*).
- Voyages: la vaccination est recommandée lors de voyages vers des régions à risque et pour les voyageurs ayant des comportements à risque [*voir Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis B)*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons et les enfants dans le cadre du *calendrier vaccinal de base*.
- Le CSS recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les adultes qui appartiennent à certains groupes à risque: voir *Avis 8816, 2013, adultes*. Il s'agit de:
    - certaines catégories de patients (tels que patients hémophiles et patients en hémodialyse)
    - certaines catégories de travailleurs, notamment le personnel médical et paramédical (voir *site Web Fedris*)
    - certains voyageurs, selon la destination (*voir rubrique "Positionnement"*)
    - certains groupes à risque: hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), prostitué(e)s, toxicomanes, patients ayant reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible, personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, personnes atteintes de troubles hépatiques chroniques (qui ne sont pas dus à l'hépatite B), personnes diabétiques de type 1 ou 2.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'hépatite B
    - à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans (Engerix B Junior®)
    - à partir de l'âge de 16 ans (Engerix B®, HBvaxpro 10 µg®)
    - à partir de l'âge de 15 ans chez les patients en insuffisance rénale (Fendrix®)
    - chez les adultes dialysés ou en attente de dialyse (HBvaxpro 40 µg®)
    - chez l'adulte (PreHevbri®).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rare: apnée chez les enfants prématurés.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Primovaccination des nourrissons: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
- Chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, il convient d'administrer dans les 12 heures suivant la naissance, une dose du vaccin pédiatrique ainsi qu'une dose d'immunoglobulines contre l'hépatite B (*voir 12.2.2.*) en des sites distincts; à l'âge de 8 semaines, le schéma de primovaccination classique des nourrissons sera débuté.
- Primovaccination si pas de vaccination chez le nourrisson:
  - enfants jusqu'à 15 ans: 3 doses de la forme pédiatrique (schéma 0-1-6 mois);
  - schéma alternatif chez les jeunes adolescents (10 à 15 ans): 2 doses du vaccin pour adulte (schéma 0-6 mois);
  - adultes: 3 doses du vaccin pour adultes (schéma 0-1-6 mois).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, on utilise des doses plus élevées d'antigène HBs (Hbvaxpro® 40 µg: schéma 0-1-6 mois; Engerix-B® 2 x 20 µg: schéma 0-1-2-6 mois), ou bien le vaccin Fendrix® (20 µg: schéma 0-1-2-6 mois).
- Vaccination de rappel des groupes à haut risque (patients immunodéprimés, patients en insuffisance rénale sévère...) dont le taux d'anticorps < 10 UI/litre après primovaccination complète: avis spécialiste.
- Schémas vaccinaux des groupes professionnels éligibles à la vaccination contre l'hépatite B: voir les recommandations du *Fonds des maladies professionnelles (Fedris)*.
- Les vaccins contre l'hépatite B sont administrés de préférence par voie intramusculaire. Pour Engerix-B® et Hbvaxpro®, une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

12.1.1.8. Vaccin contre la rage

Vaccin à base du virus inactivé.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Certaines précautions peuvent être prises par les voyageurs dans les zones à haut risque pour éviter une infection par le virus de la rage, notamment: éviter les contacts avec les animaux, opter éventuellement pour une vaccination préventive contre la rage, et en cas de morsure suspecte: soins rapides et adéquats de la plaie et prophylaxie post-exposition.
- La rage symptomatique est toujours mortelle.
- En cas de morsure ou de griffure suspecte, il est essentiel de soigner la plaie rapidement et de manière adéquate: nettoyer soigneusement la plaie à l'eau et au savon pendant 15 minutes, puis rincer abondamment. Ensuite, désinfecter avec de la povidone iodée ou de l'alcool à 60-80%.[19 20]
- La vaccination préventive contre la rage (**PrEP antirabique**) ne garantit pas une protection complète, mais constitue un "amorçage" ("*priming*") du système immunitaire, ce qui permet une formation plus rapide d'anticorps après une vaccination de rappel. La vaccination préventive n'est recommandée que pour certains voyageurs (voir plus loin) et pour des groupes professionnels spécifiques [voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"].
- En cas de risque potentiel (morsure ou griffure suspecte), une "prophylaxie post-exposition" (**PEP antirabique**) doit toujours être effectuée, en suivant un schéma vaccinal avec ou sans immunoglobulines antirabiques spécifiques (HRIG). L'Institut de Médecine Tropicale (IMT), le centre d'expertise pour la rage en Belgique, est compétent pour la "prophylaxie post-exposition" (conseils téléphoniques en semaine entre 9h et 17h: 03 247 6405 ou 03 247 6465 ou 03 247 6666; en dehors des heures de travail et le

week-end: 03 821 3000; e-mail *medsec@itg.be*). Pour plus d'informations, voir *Wanda for doctors (Rabies: post exposure prophylaxis (PEP)* et *guideline for post-exposure prophylaxis against rabies*.

- Voyages: la vaccination préventive est recommandée lors de certains voyages vers des zones à haut risque, une prophylaxie post-exposition étant toujours nécessaire en cas de risque potentiel de rage [voir plus haut et *Wanda for doctors*: *Rabies* et *Risk score for pre-exposure vaccination for travellers*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/02/2026].
  - Le vaccin contre la rage est remboursé (en catégorie b).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis CSS 9499 (2019)*.
- La vaccination préventive est recommandée chez les personnes professionnellement exposées au virus (p.ex. gardes forestiers, personnes entrant en contact avec des chauves-souris, laborantins exposés au virus), et chez certains voyageurs dans des régions à risque.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rage (à tout âge).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- La rage symptomatique étant toujours une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication à la prophylaxie antirabique après une exposition à haut risque, ou à une prophylaxie post-exposition chez un nourrisson, une femme enceinte ou une personne immunodéprimée.

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Les vaccins Rabipur® et Verorab® sont interchangeables.
- Schéma de vaccination préventive (PrEP antirabique): En cas d'immunosuppression: 3 doses i.m. (jour 0-7-28). Pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Rabies)*.
  - Deux injections i.m. à au moins 7 jours d'intervalle.
  - Il existe un schéma pour administration intradermique (off-label pour Rabipur®).
  - En cas d'immunosuppression: 3 doses i.m. (jour 0-7-28). Pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Rabies)*.

- Schéma “Prophylaxie post-exposition” (PEP antirabique), *voir Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.

12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle

Les vaccins contre la varicelle sont à base de virus vivants atténués.
Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et la varicelle est abordé au point *12.1.3.2*.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1*.
- Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. La vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d’enfants, adolescents et adultes (voir rubrique “Avis du Conseil Supérieur de la Santé”).
- La vaccination contre la varicelle peut être utile dans certaines situations spécifiques, par exemple pour protéger la personne vaccinée contre le développement d’une forme sévère de varicelle (personnes en attente d’un traitement immunosuppresseur ou d’une transplantation d’organes), ou pour protéger les personnes vulnérables dans l'entourage de la personne vaccinée. *Voir Folia d'avril 2018*.
- Vaccination en post-exposition: la vaccination permet de prévenir la varicelle chez plus de 90% des personnes sensibles si elle est administrée dans les 3 jours suivant un contact avec une personne infectée (*voir Avis CSS 9212, 2017*).
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, *voir 12.1.3.2*.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption cutanée post-vaccinale [*voir Avis 9158, 2019*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/02/2026].
  - Un des vaccins contre la varicelle (Varilrix®) est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis 9212, 2017*.
- La vaccination systématique des enfants contre la varicelle n’est pas recommandée, mais la vaccination peut être envisagée de manière individuelle.
- La vaccination contre la varicelle est toutefois recommandée dans les groupes à risque suivants:
  - les femmes non immunisées ayant un désir de grossesse (pour protéger l'enfant à naître);
  - les adolescents et les jeunes adultes sans antécédents de varicelle;
  - les professionnels de la santé non immunisés et d'autres personnes non immunisées fréquemment en contact avec des patients immunodéprimés ou des jeunes enfants;
  - les enfants, adolescents ou adultes n’ayant pas encore fait la varicelle et chez qui un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d’organe est planifié (vacciner au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur ou de la transplantation).
- Chez les personnes de plus de 17 ans, il est recommandé de mesurer les anticorps avant de vacciner contre la varicelle.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la varicelle dès l'âge de 12 mois (dès 9 mois dans certaines circonstances particulières, par exemple en cas d'épidémie).
- Vaccination en post-exposition (dans les 3 jours, éventuellement dans les 5 jours) après une exposition au virus varicelle-zona.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Pour les vaccins vivants atténués, aussi:
  - grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, *voir rubrique "Grossesse et allaitement"* en *12.1.*);
  - immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Réaction cutanée type varicelle.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de **ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
  - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été vaccinée pendant la période d'allaitement.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines,*voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*
- Chez les adultes et les adolescents, une détermination du taux d'anticorps est recommandée avant d'envisager la vaccination contre la varicelle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique « Précautions particulières »* et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Les vaccins contre la varicelle ne sont pas interchangeables avec le vaccin contre le zona.
- Schéma vaccinal: deux injections avec un intervalle de 4 à 6 semaines (i.m. ou s.c.).
- Chez les personnes à risque hémorragique, le RCP recommande une administration sous-cutanée. Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

12.1.1.10. Vaccin contre le zona

Le vaccin contre le zona (herpes zoster) est un vaccin recombinant à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- **Concernant le vaccin recombinant contre le zona** (*voir Folia de novembre 2022*).
  - **Protection contre l'herpès zoster (zona).** Dans des études randomisées menées chez des personnes âgées en bonne santé, le taux de protection était > 90 % sur une période de 4 ans avec les 2 doses de vaccin ; 33 personnes devaient être vaccinées pour prévenir 1 cas de zona sur une période de 4 ans.[21] [22] Dans une étude en vie réelle, la protection était > 70% sur une période de 4 ans, même lorsque la deuxième dose était administrée jusqu'à 2 ans après la première. Avec une seule dose, la protection diminuait rapidement [*voir Folia de mai 2024*].
  - Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la **prévention des névralgies post-herpétiques (NPH).** Les NPH deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge.Dans des études randomisées menées chez des personnes âgées en bonne santé, le vaccin conférait une protection d'environ 90% sur une période de 4 ans. En chiffres absolus, la réduction du risque est limitée: 334 personnes âgées de plus de 50 ans ou 261 personnes âgées de plus de 70 ans devaient être vaccinées pour prévenir 1 cas de NPH sur une période de 4 ans.[21]
  - **Les patients immunodéprimés et les patients en attente d'un traitement immunosuppresseur** constituent un important groupe cible pour la vaccination, étant à haut risque de complications du zona et de NPH. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée. On ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona et de NPH [*voir Folia de mai 2024*]. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité peut être réduite chez les patients immunodéprimés.
  - On ne connaît pas encore **la durée exacte de la protection** conférée par la vaccination, en particulier pour les NPH et chez les personnes immunodéprimées. Des données montrent une protection > 80% contre l'herpès zoster jusqu'à 7 ans après la vaccination. La protection contre les NPH reste élevée pendant au moins 4 ans après la vaccination.
  - La vaccination (2 doses) coûte cher à la communauté. Le *KCE* estime que la stratégie de vaccination telle que proposée par le CSS n'est pas "coût-efficace" à l'heure actuelle (trop coûteuse par rapport aux bénéfices attendus pour la santé).
  - Une étude observationnelle de 2025 ayant évalué un vaccin vivant atténué contre le zona, suggère un lien entre la vaccination et une diminution du risque de démence. Un lien de causalité n'a pas été démontré. Le vaccin vivant utilisé dans cette étude n'est pas commercialisé en Belgique.[23] [24]
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/02/2026].
  - Le vaccin contre le zona est remboursé sous certaines conditions (catégorie b, cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis CSS 9684 (2022)*.
- Le CSS recommande la vaccination avec le vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de ⩾ 60 ans et pour les adultes immunodéprimés, y compris les patients sous traitement immunosuppresseur âgés de ⩾ 16 ans [voir Folia de novembre 2022 et *rubrique "Positionnement"*].

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin recombinant contre le zona: immunisation active contre le zona et la névralgie post-herpétique chez les adultes ⩾ 50 ans, et chez les adultes ⩾ 18 ans à risque accru de zona.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Une étude signale une augmentation de cas bénins de zona, dans les 3 premières semaines après l'administration de la 1e dose du vaccin, chez les personnes de plus de 65 ans.[25]

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font parties les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Le CSS recommande la vaccination avec le vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de ⩾ 60 ans et pour les adultes immunodéprimés (*voir Avis CSS 9684 (2022)*).
- En 2022, le KCE a évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination. Il conclut que la vaccination des groupes cibles tels que définis par le CSS n'est pas "coût-efficace" à l'heure actuelle. Les bénéfices de santé que l'on peut attendre du vaccin sont assez limités et son prix actuel est très élevé. Selon le KCE, le bénéfice de la vaccination serait plus important chez les personnes immunodéprimées.
- Les névralgies post-herpétiques sont plus fréquentes chez les patients âgés. En chiffres absolus, le bénéfice de la vaccination pour la prévention de cette complication est toutefois limité dans cette population (voir aussi la rubrique « Positionnement »).
- La décision d'administrer ce vaccin, coûteux et non remboursé, doit être prise sur une base individuelle.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*
- Une étude observationnelle post-commercialisation a constaté un risque accru de syndrome de Guillain-Barré chez des personnes âgées de 65 ans et plus, dans les 42 jours suivant la vaccination. Ce risque est estimé à environ 3 cas supplémentaires par million de doses administrées. Les données disponibles sont toutefois insuffisantes pour établir un lien de causalité.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Le vaccin contre le zona n'est pas interchangeable avec les vaccins contre la varicelle.
- Vaccin recombinant: 2 injections i.m. à administrer à 2 à 6 mois d'intervalle. Dans le cas d'une immunodéficience prévue, l'intervalle entre les 2 doses peut être raccourci à une période de 1 à 2 mois. La nécessité d'une injection de rappel n'est pas clairement établie.

12.1.1.11. Vaccin contre le rotavirus

Il existe deux vaccins vivants atténués contre les infections à rotavirus: un vaccin constitué d'un seul sérotype (humain) et un autre constitué de 5 sérotypes (humains-bovins). Ces vaccins sont administrés par voie orale.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- La vaccination s'est avérée efficace pour prévenir les formes graves de gastro-entérite à rotavirus et réduire le nombre d'hospitalisations.[26] D'après une étude, l'effet protecteur chez les enfants à risque (enfants prématurés, de faible poids de naissance ou présentant des anomalies congénitales) serait plus faible que chez les enfants non à risque.[27 28]
- Dans des pays comme la Belgique, les infections à rotavirus sont une cause fréquente d'hospitalisation, mais le risque de complications graves (déshydratation sévère et décès) est très faible.
- L'invagination intestinale est un effet indésirable rare mais grave après la vaccination contre le rotavirus. On ne connaît pas de facteurs de risque spécifiques d'invagination.
- Aucun argument ne permet à l'heure actuelle de dire qu'un vaccin soit supérieur à un autre en termes d'efficacité, mais le nombre d'administrations varie toutefois d'un vaccin à l'autre [*voir rubrique "Posologie"*]. En fonction de la spécialité, le schéma doit être terminé avant l'âge de 24 ou 32 semaines.
- Le virus vaccinal est transmissible. Un patient immunodéprimé doit éviter tout contact avec les selles d'un nourrisson vacciné pendant les 4 semaines qui suivent la vaccination de ce dernier [*voir Avis 9158, 2019*].
- Il n'existe aucune donnée concernant la vaccination contre le rotavirus en prophylaxie post-exposition.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/02/2026].
  - Les vaccins contre le rotavirus Rotarix® et Rotateq® sont remboursés en catégorie b.
  - Les vaccins ne sont pas mis gratuitement à disposition par les communautés.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le rotavirus fait partie du *calendrier vaccinal de base*. Le CSS recommande la vaccination contre le rotavirus chez tous les nourrissons (*voir Avis 9761, 2026* et *Avis 8812, 2013*). La vaccination complète doit être terminée avant l'âge de six mois.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre les gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines (voir aussi *rubrique "Administration et posologie"*).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*
- Antécédents d'invagination intestinale.
- La vaccination ne peut plus se faire après l'âge de 24 semaines (Rotarix®) ou de 32 semaines (Rotateq®).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours, irritabilité, diarrhée.
- Peu fréquent: douleurs abdominales, flatulences, dermatite.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Très rare: invagination intestinale, surtout dans les premières semaines suivant la première vaccination [*voir Folia d'octobre 2017*].

Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine…) a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois. Cela signifie donc que le vaccin contre le rotavirus ne peut pas être administré dans ce cas-là (*voir Avis CSS 9158, 2019* et *Folia de mars 2021*).

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*
- Il est préférable de différer la vaccination en cas de diarrhée ou de vomissements.
- Si le patient recrache ou régurgite l'essentiel de la dose du vaccin juste après l'administration, une nouvelle dose peut être administrée.
- Si un traitement immunosuppresseur est prévu chez le bébé ou si la mère a pris un médicament biologique (p.ex. inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine) pendant la grossesse, un avis spécialisé doit être demandé avant la vaccination.
- *Voir aussi 12.1. rubrique "Précautions particulières"* et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Les vaccins contre le rotavirus sont administrés par voie orale.
- Primovaccination des enfants, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
  - 1ère dose à partir de l'âge de 6 semaines.
  - Rotarix®: 2 doses, avec un intervalle d'au moins 4 semaines (schéma de préférence terminé avant l'âge de 16 semaines et au plus tard avant l'âge de 24 semaines)
  - Rotateq®: 3 doses, avec des intervalles d'au moins 4 semaines (schéma de préférence terminé avant l'âge de 22 semaines et au plus tard avant l'âge de 32 semaines)
- Le même vaccin rotavirus doit à chaque fois être utilisé pour l'ensemble du schéma vaccinal.

12.1.1.12. Vaccin contre le papillomavirus humain (HPV)

Il s'agit de vaccins à sous-unités constitués de protéines L1 recombinantes de papillomavirus humain (HPV) de différents types:
Le vaccin HPV 2 n'est plus commercialisé depuis septembre 2026.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- *Voir Folia d'avril 2018* (concernant l'avis du CSS, 2017), *Folia de juillet 2019* (concernant l'élargissement de la vaccination gratuite aux garçons), *Folia d'août 2022* (évaluation du HPV9, 5 ans après sa commercialisation) et *Nouveautés médicaments juin 2026* (concernant l'élargissement du remboursement de l'HPV9 aux jeunes de moins de 31 ans et à certaines personnes à risque jusque 45 ans).
- Les types de HPV oncogènes et les types de HPV responsables des verrues génitales sont transmis par contact sexuel (rarement aussi par transmission verticale de la mère au nouveau-né). Pour obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effectuée avant que la personne ne soit sexuellement active.
- Composition
  - Le HPV2 (Cervarix®) et le HPV9 (Gardasil 9®) ciblent les types 16 et 18 oncogènes de HPV, qui sont

considérés comme responsables de 75% des cas de cancer du col de l'utérus. Le HPV9 contient en outre des composants contre 5 types oncogènes supplémentaires de HPV (31, 33, 45, 52 et 58), considérés comme responsables de 15% supplémentaires des cas de cancer du col de l'utérus. Les types oncogènes de HPV interviennent également dans d'autres cancers beaucoup plus rares liés au HPV.
    - Le HPV9 (mais pas le HPV2) contient également des composants contre les types 6 et 11 de HPV, considérés comme responsables d'au moins 90% des cas de verrues anogénitales.
- Le plus grand bénéfice sur la santé de la vaccination HPV est attendu chez les jeunes filles, en particulier par la prévention du cancer du col de l'utérus. Chez les garçons, le plus grand bénéfice est attendu dans le groupe de garçons qui auront plus tard des relations homosexuelles. En vaccinant systématiquement à la fois filles et garçons, on s'attend à un renforcement de l'immunité de groupe [*voir Folia de juillet 2019*].
- Des données observationnelles sur le HPV2 montrent, plusieurs années après le démarrage d'un programme de vaccination contre le HPV chez les filles, une protection contre les lésions prémalignes et les verrues anogénitales, également chez les non-vaccinés, ce qui suggère une immunité de groupe. De même, les premières données observationnelles à long terme sur le HPV2 montrent une forte réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les personnes vaccinées, surtout si la vaccination est effectuée à un âge précoce. Le HPV9, qui contient plus de types oncogènes de HPV que le HPV2 et le HPV4, confère en théorie une meilleure protection contre les cancers liés au HPV. Des preuves solides de la plus-value du HPV9 à ce niveau font défaut pour le moment [*voir Folia d'août 2022*].
- Des données observationnelles sur le HPV9 montrent, chez les hommes, une légère baisse du nombre de cancers liés au HPV (cancer de la tête, du cou, de l'œsophage, de l'anus ou du pénis).[29]
- Des questions subsistent quant à la durée exacte de la protection. La réponse immunitaire persiste pendant au moins 10 ans après la dernière dose de vaccin; on estime que la durée de protection est probablement plus longue. Des incertitudes subsistent quant à la possibilité d'une protection croisée contre des types de HPV non présents dans le vaccin, et le risque de "glissement" vers d'autres types. Il reste donc crucial de suivre l'impact de la vaccination contre le HPV au niveau de la population.
- Un tel suivi est également nécessaire pour déterminer quelle sera la place, dans le futur, du dépistage du cancer du col de l'utérus parmi les générations vaccinées. Actuellement, un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (frottis cervical) reste recommandé même après la vaccination [voir *guideline "Cervixkankerscreening" de Domus Medica*].
- La vaccination des filles et garçons contre le HPV fait partie du *calendrier vaccinal de base*.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 26/06/2026]
    - Le Gardasil 9® est remboursé par l'INAMI pour les filles et garçons (âgés d'au moins 12 ans et de moins de 31 ans au moment de commencer le schéma vaccinal) (en catégorie b, cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
    - Le Gardasil 9® est remboursé par l'INAMI sur attestation pour les adultes (âgés d'au moins 19 ans et de moins de 46 ans) porteurs du VIH ou ayant subi une greffe de cellules souches ainsi que chez ceux ayant subi une transplantation d'organe solide) (en catégorie b, cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
    - Le Gardasil 9® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *l'avis du CSS 9181 (2017)*.
- La vaccination systématique est conseillée chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans.
- Chez les femmes et les hommes de 15 à 26 ans inclus, la vaccination peut être proposée de manière individuelle, tout en précisant que, s'ils sont déjà sexuellement actifs, le vaccin ne protège pas contre les types HPV vaccinaux déjà acquis.
- La vaccination est recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, et

ce jusqu'à l'âge de 26 ans.
- Les patients transplantés et les patients infectés par le VIH constituent également un groupe cible.

Indications (synthèse du RCP)

- HPV2 et HPV9: prévention des lésions anogénitales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et du cancer anal provoqués par certains types oncogènes de HPV, à partir de l'âge de 9 ans.
- HPV9: aussi prévention des verrues génitales, à partir de l'âge de 9 ans.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Filles et garçons âgés de 9 à 13-14 ans: 2 injections intramusculaires à un intervalle de 5 à 13 mois.
- Pour une vaccination de rattrapage chez les jeunes de 15 à 18 ans, un schéma alternatif en 2 doses (au lieu de 3) peut également être utilisé (*voir Avis CSS 9761, 2026* (pas dans le RCP)).
- Autres personnes: 3 injections intramusculaires: schéma 0-2-6 mois pour le HPV9, et schéma 0-1-6 mois pour le HPV2.
- La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas encore connue.

12.1.1.13. Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin à base de virus vivants atténués. La fièvre jaune est transmise par certaines espèces de moustiques (Aedes aegypti) infectées par le virus.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Bien que la plupart des personnes infectées restent asymptomatiques ou ne présentent que de légers symptômes, 15 à 20% d'entre elles développent une maladie grave (ictère, fièvre hémorragique) qui peut être mortelle. Il n'existe pas de traitement spécifique.[30 31 32]
- L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est réservée aux médecins des centres agréés voir *Wanda for doctors (Travel clinics in Belgium)*.

- Chez les personnes en bonne santé et immunocompétentes à partir de l'âge de 2 ans, une seule dose du vaccin confère une protection à vie contre la fièvre jaune.
- Une dose de rappel unique est toutefois recommandée chez les personnes suivantes : les enfants ayant reçu leur première vaccination contre la fièvre jaune avant l'âge de 2 ans, toute personne infectée par le VIH, les personnes immunodéprimées (sauf en présence d'une contre-indication) et les femmes ayant été vaccinées pendant leur grossesse. Pour plus de détails, voir l'*Avis du CSS (9844, 2025*, *Wanda for doctors (Yellow fever vaccination)* et *voir Folia d'avril 2025*.
- Voyages:
  - La vaccination est indiquée lors de voyages dans des régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où la fièvre jaune est endémique (voir *Wanda for doctors (Yellow fever vaccination)* et *Wanda for doctors (Yellow fever map)*];
  - La preuve de vaccination est exigée dans certains pays pour obtenir l'accès au pays. Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie depuis 2016.
  - Le vaccin doit être administré au moins 10 jours avant l'arrivée en zone endémique.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir l'*Avis du CSS 9844 (2025)*.
- Le CSS recommande la vaccination contre la fièvre jaune en cas de voyage dans un pays à risque de fièvre jaune ou dans un pays qui exige la vaccination contre la fièvre jaune pour l'entrée sur le territoire. Voir *rubrique "Positionnement"*.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre jaune (à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de l'âge de 6 mois).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant, *voir rubrique "Grossesse et allaitement"*.
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "Précautions particulières" en *12.1.*).
- Enfants de moins de 6 mois.
- Dysfonctionnement du thymus, notamment myasthénie grave.

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Très rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Syndrome grippal (myalgies avec parfois une fièvre légère et des céphalées) 5 à 10 jours après la vaccination: fréquent (10 à 30%).
- Exceptionnellement (environ 0,5/100.000), des effets indésirables pouvant être fatals (*yellow fever associated visceral disease* (YEL-AVD) et *yellow fever associated neurological disease* (YEL-AND)), avec des symptômes comparables à la fièvre jaune ou des symptômes neurologiques. Ces effets indésirables ont été observés presque exclusivement lors de la primovaccination. Le risque est 3 à 4 fois plus élevé chez les personnes de plus de 60 ans.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection

présente un risque évident pour la mère et l'enfant. Dans les situations où la vaccination contre la fièvre jaune peut être effectuée: voir *Wanda for doctors (Yellow fever vaccination)*. Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué. Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.

- Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*voir Avis CSS 9158, 2019* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

- **Allaitement:**
  - **Il est préférable d'éviter l'administration du vaccin contre la fièvre jaune pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois.** Et ce en raison du risque de transmission du virus vaccinal au nourrisson par l'allaitement, avec un risque d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel. Voir aussi *Wanda for doctors (Yellow fever vaccination)*.

Patients âgés

- Les personnes de plus de 60 ans sont plus à risque de développer des effets indésirables graves, très rares mais potentiellement mortels (YEL-AVD et YEL-AND). Ces maladies s'accompagnent de symptômes ressemblant à ceux de la fièvre jaune ou de symptômes neurologiques. Ces effets indésirables ont été observés presque exclusivement lors de la primovaccination. Le risque est 3 à 4 fois plus élevé chez les personnes de plus de 60 ans.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1*.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1*.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique « Précautions particulières »* et *Folia de mars 2021*].
- Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des **protéines d'œuf de poulet**: ceci est signalé sous les spécialités concernées. Pour le **vaccin contre la fièvre jaune**, la vaccination en milieu hospitalier est recommandée en cas d'allergie confirmée aux œufs.

Administration et posologie

- *Voir 12.1*.
- Une seule injection sous-cutanée. Une dose de rappel unique est recommandée chez certaines personnes (pour plus de détails, voir *rubrique "Positionnement"* et *Wanda for doctors (Yellow fever vaccination)*.
- Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de 6 mois.

12.1.1.14. Vaccin contre l'encéphalite à tiques

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite à tiques (*tick-borne encephalitis* ou TBE, synonyme *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* ou FSME) se transmet par certaines tiques.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Deux semaines après la 2e dose de vaccin, le taux de séroconversion est d'au moins 95%, et deux semaines après la 3e dose de vaccin, un taux de séroconversion >99,5% est observé. Les deux premières doses confèrent déjà une protection temporaire, et avec la troisième dose, la vaccination confère une protection pendant trois ans[33] [*voir aussi Avis CSS 9435 (2019)* et *Wanda for doctors (Tick-borne encephalitis vaccination)*].
- Voyages: la vaccination contre l'encéphalite à tiques est à envisager en cas de voyage avec des activités en plein air dans des régions boisées où l'infection est présente (certaines zones boisées de l'Europe à l'Extrême-Orient. Les mesures préventives générales contre les piqûres de tiques (vêtements couvrants, répulsifs) sont importantes. [*Voir Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors*: *Tick-borne encephalitis*, *Tick-borne encephalitis vaccination*, *Tick-borne encephalitis - map of Europe*, *Tick-borne encephalitis - map of Asia*].
- La vaccination contre la méningo-encéphalite par flavivirus ne protège pas contre la maladie de Lyme qui est également transmise par les tiques, mais provoquée par *Borrelia burgdorferi* contre lequel il n'existe pas de vaccin [en ce qui concerne la maladie de Lyme, *voir Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir Avis CSS 9435 (2019)*.
- Concernant la situation belge: on ne recommande pas une vaccination systématique, même pas pour les groupes à risque professionnels (tels que les gardes forestiers, le personnel des services des espaces verts) ou récréatifs.
- La vaccination est à envisager chez les voyageurs qui se rendent dans des régions étrangères à haut risque et y pratiquent beaucoup d'activités en plein air (*voir rubrique "Positionnement"*).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'encéphalite à tiques (TBE) chez les enfants âgés de 1 à 15 ans (forme Junior) ou à partir de l'âge de 16 ans.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* Vaccins > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Schéma de vaccination: 2 injections à un intervalle de 1 à 3 mois (ou de 14 jours en cas de manque de temps), suivies d'une troisième injection 5 à 12 mois après la deuxième. Au moins 2 injections avant le départ.
- Premier rappel de vaccination: 1 injection après 3 ans.
- Rappels ultérieurs: tous les 5 à 10 ans. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, une vaccination de rappel est recommandée tous les 3 ans.
- Chez les enfants entre 1 et 16 ans, on utilise la forme "Junior". Le vaccin ne peut pas être administré aux enfants de moins de 1 an.
- En cas de schéma vaccinal incomplet, la vaccination sera poursuivie là où elle a été interrompue *voir 12.1.*.

12.1.1.15. Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite japonaise est transmis par certains moustiques.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Une semaine après la 2e dose de vaccin, le taux de séroconversion est > 95%. Après l'administration de la dose de rappel (3e dose), la vaccination confère une protection pendant au moins 10 ans.[34] [Voir aussi *Wanda for doctors (Japanese encephalitis vaccination)*].
- Voyages: en cas de séjour de 4 semaines ou plus par an en zone d'endémie (Asie du Sud et du Sud-Est - de l'Inde au Japon et en Australie), la vaccination est recommandée [*voir Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors*: *Japanese encephalitis* et *Japanese encephalitis vaccination*]. Des mesures préventives contre les piqûres de moustiques sont recommandées après le coucher du soleil.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS ne formule actuellement aucun avis concernant la vaccination contre l'encéphalite japonaise (situation au 01/10/2025).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'encéphalite japonaise, à partir de l'âge de 2 mois.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Chez les personnes âgées, la réponse immunitaire est plus faible que chez les adultes plus jeunes et la durée de la protection est incertaine. Dans cette population, la protection à long terme après une dose de rappel (3e dose) n'est pas connue.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Schéma vaccinal (personnes > 3 ans): 2 injections à 4 semaines d'intervalle. Chez les adultes âgés de 18 à 65 ans, l'intervalle entre les 2 doses peut être réduit à 7 jours. La primovaccination doit être achevée au moins 1 semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise.
- Une vaccination de rappel (3e dose) est effectuée après 12 à 24 mois.
- Les jeunes enfants (de 2 mois à 3 ans) reçoivent une demi-dose du vaccin.
- On ignore si des vaccinations de rappel supplémentaires sont nécessaires.

12.1.1.16. Vaccin contre la COVID-19

Pour **l'automne-hiver 2026-2027**, un **vaccin à ARNm ciblant le sous-variant Omicron XFG du virus SARS-CoV-2** est disponible:
Comirnaty XFG® (vaccin XFG de Pfizer). Les vaccins à ARNm contiennent des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.
Le vaccin recombinant Bimervax XFG® (vaccin XFG d'Hipra) est commercialisé depuis octobre 2026. Il est seulement disponible dans certains hôpitaux universitaires.

Positionnement

- Pour consulter les informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Premiers vaccins à ARNm et vaccins à vecteur viral contre la COVID-19: les études qui ont conduit à leur autorisation ont montré une bonne réponse immunitaire et un haut degré de protection contre la COVID-19 symptomatique. Les études ont été menées pendant la période où le variant Alpha était dominant. Pour plus d'informations sur ces études, veuillez consulter les articles Folia publiés entre janvier 2021 et avril 2022.
- Le vaccin XFG de Pfizer n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Ce vaccin a été autorisé sur la base des données (cliniques) recueillies avec les vaccins Pfizer monovalents et bivalents disponibles auparavant.
- Des études observationnelles montrent que la dose de rappel renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables. La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination). Pour plus de détails, *voir Folia d'août 2023*. La population ayant acquis (par vaccination et/ou naturellement) une immunité élevée, des études solides sont nécessaires pour documenter la protection en vie réelle des vaccins adaptés annuellement contre les sous-variants Omicron actuellement en circulation.
- Vaccination contre la COVID-19 et le COVID long:
  - Plusieurs études observationnelles (mais pas toutes) montrent un effet **préventif** de la vaccination COVID-19 sur la survenue d'un COVID long après une infection aiguë par le coronavirus [*voir Folia de*

mai 2023]. Une étude à grande échelle montre une incidence de 0,4% chez les personnes vaccinées, contre 1,4% chez les personnes non vaccinées.[35 36 37]
    - Les données concernant la vaccination COVID-19 dans le **traitement** du COVID long sont jugées insuffisantes[36 38] [*zie Folia mei 2023*].
- Les personnes immunodéficientes font partie des groupes cibles prioritaires pour la vaccination, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
- Les femmes enceintes présentant des comorbidités ou susceptibles de présenter une grossesse à haut risque font également partie des groupes cibles prioritaires. Chez les autres femmes enceintes, la vaccination contre la COVID-19 peut être proposée. (*Voir rubrique "Grossesse et allaitement"*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Recommandations du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre la COVID-19 pour la saison automne-hiver 2025-2026: voir *Avis CSS 9880 (2025)*.
- *Recommandation pour un rappel systématique*
    - **Groupe 1:** personnes présentant un risque accru de décès ou de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès).
        - Toute personne de 65 ans et plus
        - Toute personne vivant en institution
        - Les femmes enceintes avec comorbidités ou susceptibles de présenter une grossesse à haut risque, quel que soit le stade de la grossesse
        - Toute personne ayant un IMC ⩾ 40 kg/m^2
        - Tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée):
            - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
            - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques)
            - d'origine hépatique
            - d'origine rénale
            - d'origine métabolique (y compris le diabète)
            - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
        - Certains patients atteints de maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées)
        - Tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire)
        - Enfants et adolescents jusqu'à 18 ans immunodéprimés ou atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).
    - **Groupe 2:** personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.
    - **Groupe 3:** personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.
- *Recommandation pour un rappel sur base individuelle:* chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances, et chez les femmes enceintes en bonne santé **ne présentant pas** de comorbidités ou de grossesse à haut risque, la vaccination est recommandée sur une base individuelle, après consultation du médecin.
- *Pas de rappel systématique:* chez les enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus), la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est pas recommandée dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin XFG de Pfizer: immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans (10 µg par dose) et les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes (30 µg par dose).
- Vaccin XFG d'Hipra: immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 12 ans et plus et chez les adultes.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques sévères à l'un des composants (*voir rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*), avec une attention particulière au PEG pour les vaccins ARNm [*voir Folia de mai 2021* concernant les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration des vaccins COVID-19].

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (avec les vaccins à ARNm, l'incidence des réactions anaphylactiques est estimée à 1 à 10 cas par million de 1^{eres} doses administrées).
- Les effets indésirables suspectés d'être liés au vaccin COVID-19 peuvent être signalés avec un formulaire de déclaration en ligne spécialement prévu à cet effet: voir *notifieruneffetindesirable.be* (site web de l'AFMPS).
- Les vaccins à ARNm: aussi: très rare: myocardite (survenant principalement dans les 2 à 4 jours après la vaccination, plus souvent après la 2^{e} dose, et plus fréquemment chez les garçons et les hommes de 12 à 29 ans); et péricardite (moins documentée que la myocardite, avec plus de variations, notamment concernant l'âge et le sexe): *voir Folia de septembre 2022*; des réactions locales tardives, avec rougeurs et gonflements, survenant environ une semaine après la vaccination, ont été rapportées.[39]

Grossesse et allaitement

- *Voir 12.1.*
- **Grossesse**
  - *Voir Folia de novembre 2024.*
  - Le CSS recommande fortement et prioritairement la vaccination contre la COVID-19 chez les **femmes enceintes présentant des comorbidités ou celles susceptibles de présenter une grossesse à haut risque.** Chez les autres femmes enceintes, la vaccination est encouragée sur une base individuelle, en pesant les bénéfices et les risques et en concertation entre le médecin (traitant) et la femme enceinte.
  - **Les données sur la sécurité de la vaccination avec un vaccin ARNm pendant la grossesse** sont très nombreuses et rassurantes. Il n'y a pas de risque accru de malformations congénitales, de naissance prématurée, de faible poids à la naissance, de mortinaissance ou d'autres effets indésirables chez l'enfant ou sur la grossesse. Aucune donnée ne suggère un risque accru de fausse couche. On n'a pas observé d'effets négatifs avec les vaccins COVID-19 sur la fertilité de la femme. Chez l'homme, aucune altération des paramètres du sperme n'a été observée.
  - Il n'existe pas de données sur l'utilisation du vaccin recombinant (vaccin XFG d'Hipra) chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères. En cas d'administration, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour la mère et le fœtus.
- **Allaitement:** la vaccination peut être réalisée. Il n'y a aucun indice d'effets négatifs chez l'enfant allaité.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes*

âgées ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Le CSS inclut les personnes âgées de 65 ans ou plus dans le groupe 1, à savoir le groupe de patients à risque accru de décès ou de COVID-19 grave (hospitalisation, admission en soins intensifs, décès). C'est le seul groupe de patients pour lequel le CSS recommande un rappel systématique saisonnier.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- Il n'existe pas de données sur la co-administration de vaccins du *schéma vaccinal de base* et du vaccin COVID-19. Le CSS estime que la vaccination simultanée avec d'autres vaccins est possible, mais souligne que la priorité doit toujours être donnée aux vaccins du *schéma vaccinal de base*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- Chez les patients présentant un risque hémorragique (p.ex. hémophilie ou traitement par anticoagulant), une évaluation individuelle est nécessaire. Pour limiter le risque d'hématome, il est recommandé d'utiliser chez ces patients une aiguille fine (calibre ⩾23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm), et d'exercer une pression sur le site d'injection (sans masser) pendant au moins 1 minute.
- Concernant les exigences de conservation, voir les RCP.

Administration et posologie

- Le CSS recommande de vacciner au mois d'octobre, en même temps que la vaccination contre la grippe. Si, pour des raisons personnelles ou logistiques, les deux vaccins ne peuvent pas être administrés simultanément, le vaccin contre la COVID-19 peut être administré en septembre ou en octobre.
- Vaccin XFG de Pfizer (RCP)
  - **Enfants à partir de l'âge de 5 ans, adolescents et adultes:** 1 injection intramusculaire, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID 19. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP).
  - **Enfants âgés de 6 mois à 4 ans:**
    - qui n'ont pas encore reçu de primovaccination complète ou n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS CoV 2: 2 injections intramusculaires à 8 semaines d'intervalle;
    - qui ont déjà reçu une primovaccination complète ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2: 1 injection intramusculaire. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP).
- Vaccin XFG d'Hipra (RCP)
  - **Enfants âgés de 12 ans et plus et adultes:** 1 injection intramusculaire, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19. Le vaccin doit être administré au moins 6 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP)
- Chez les personnes sévèrement immunodéprimées, une dose supplémentaire peut être envisagée (RCP).

12.1.1.17. Vaccins contre la dengue

Vaccin à base de virus de la dengue vivant atténué (sérotypes 1, 2, 3 et 4).
Le virus responsable de la dengue est transmis par les moustiques Aedes, qui piquent principalement la journée.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins, *voir 12.1.*
- Seulement 20 à 40% des infections par la dengue sont symptomatiques. Dans 95% des cas, il s'agit de symptômes légers, de type grippal, qui disparaissent spontanément. Pour ce groupe, un traitement de

soutien à base de paracétamol suffit. Parmi les cas symptomatiques, 5% développent une infection grave qui nécessite une hospitalisation et dont l'issue peut être fatale.[40]

- L'efficacité du vaccin contre la dengue a été évaluée chez des enfants et des adolescents vivant en zone endémique. Dans ces populations, le vaccin protège contre la fièvre et les hospitalisations liées à la dengue. La protection n'est pas complète et est dépendante du sérotype. Elle diminue avec le temps (selon des données recueillies sur 5 ans, *OMS*). Les données d'efficacité chez les adultes proviennent d'études d'immunogénicité, aucune étude n'a été menée chez des personnes âgées de plus de 60 ans. [*voir Folia de mars 2023 et Folia de juin 2023*].
- Un certain nombre d'incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne la protection réelle chez les voyageurs en provenance de zones non endémiques et la durée de protection exacte contre les différents sérotypes du virus de dengue. Le CSS recommande la vaccination contre la dengue uniquement chez les personnes ayant des **antécédents d'infection par la dengue** et âgées de ⩾ 6 ans, une recommandation qui diverge du RCP (*voir #*). L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.
- Voyages : dans ses conseils aux voyageurs, l'Institut de Médecine Tropicale tient compte des recommandations du CSS [voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la santé »] *Wanda for doctors*> *Dengue*). Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées (cf. *Wanda pour les voyageurs* > *Mesures anti-moustiques*) et *Wanda pour les voyageurs* > *Répulsifs anti-insectes*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS recommande la vaccination contre la dengue chez les personnes âgées de 6 ans et plus qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais **uniquement si elles ont déjà eu la dengue dans le passé** (au moins 6 mois avant le début de la vaccination): *Avis 9739 (avril 2023, révisé en juin 2024)*. Le choix de ce groupe cible est motivé par 2 raisons principales: l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais eu la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse.
- Le vaccin étant moins efficace chez les enfants de moins de 6 ans et la dengue étant moins fréquente dans cette tranche d'âge, ce groupe ne fait pas partie du groupe cible pour la vaccination selon le CSS.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la dengue, à partir de l'âge de 4 ans (voir la rubrique « Positionnement » pour plus d'informations sur l'âge).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Grossesse (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* dans *12.1.*).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant atténué pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant.
  - **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin**

vivant atténué. L'utilisation du vaccin contre la dengue pendant la grossesse est peu documentée. Selon le RCP, la grossesse est une contre-indication.

- **Allaitement:**
  - On manque de données concernant le vaccin contre la dengue en cas d'allaitement.
  - Selon le RCP, l'allaitement est une contre-indication.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- L'efficacité du vaccin contre la dengue n'a pas été étudiée chez des personnes âgées de plus de 60 ans [voir Folia de mars 2023 et Folia de juin 2023]. Les données d'efficacité chez les adultes plus jeunes proviennent d'études d'immunogénicité, il n'existe donc pas de données sur la protection clinique.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Schéma de vaccination: 2 injections sous-cutanées à au moins 3 mois d'intervalle. La première dose peut être administrée jusqu'à 14 jours avant le départ vers une zone à haut risque, la deuxième dose devant être administrée après un intervalle d'au moins 3 mois.
- La nécessité d'une dose de rappel n'est pour l'instant pas connue.

12.1.1.18. Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F (présente à la surface du VRS), stabilisée en forme pré-fusion.
Arexvy® contient la glycoprotéine F du sous-type A du VRS + un adjuvant.
Abrysvo® contient la glycoprotéine F des sous-types A et B du VRS.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- **Vaccination des adultes (Arexvy® / Abrysvo®)**
  - *Voir aussi Folia d'avril 2025* pour plus de détails sur les études et pour la discussion de l'avis du CSS de décembre 2024.
  - Dans le monde entier, les infections à VRS sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées, en particulier chez les personnes âgées présentant des comorbidités.
  - Chacun des deux vaccins a été évalué dans une étude randomisée contrôlée par placebo au cours d'une saison de VRS. Tous deux y ont démontré une efficacité statistiquement significative dans la prévention des maladies liées au VRS chez les personnes âgées de plus de 60 ans. La protection relative contre les maladies (graves) des voies respiratoires inférieures dues au VRS variait de 67 à 94%, mais le bénéfice absolu était limité (plus d'infos dans les *Folia d'août 2023* et *Folia de janvier 2024*). Des études de suivi montrent que la protection conférée par une dose de vaccin persiste

pendant 2 à 3 ans [*voir Folia d'avril 2025*]. Une vaccination de rappel n'est pas recommandée à l'heure actuelle.
    - Des données observationnelles montrent également une protection contre l'hospitalisation liée au VRS. La protection des personnes âgées fragiles, immunodéprimées ou vivant dans une maison de soins reste peu documentée [*voir Folia d'avril 2025*].
    - Chez les patients âgés de <60 ans présentant un risque accru de maladie à VRS, la réponse immunitaire après administration d'un vaccin VRS était "non-inférieure" à la réponse immunitaire chez les patients âgés de ⩾60 ans présentant un risque accru de maladie à VRS (RCP, *EMA*, *EMA*). Il n'y a pas d'études avec des critères d'évaluation cliniques chez les personnes à haut risque âgées de moins de 60 ans.
    - Il n'est pas possible de se prononcer sur d'éventuelles différences d'efficacité ou d'innocuité entre les deux vaccins contre le VRS.
- **Vaccination de la femme enceinte pour protéger le nourrisson (Abrysvo®)**
    - Dans le monde entier, les infections à VRS sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les jeunes enfants (surtout les enfants de moins de 6 mois et en particulier les enfants prématurés).
    - *Voir Folia de janvier 2024* (Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle). Dans ce chapitre, nous discutons de la vaccination maternelle pour protéger le nourrisson contre le VRS. Il existe une autre stratégie pour protéger le nourrisson contre le VRS: l'administration au nourrisson de l'anticorps monoclonal nirsévimab. Le nirsévimab est mentionné au chapitre *11.4.2.* et discuté dans les *Folia d'août 2024*. Voir aussi la rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé".
    - Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, la vaccination maternelle a entraîné une diminution du nombre d'infections symptomatiques par le VRS chez les nourrissons dans les 180 premiers jours de vie, avec un taux de protection de 51% (toutes les infections) à 69 % (infections sévères). Les réductions absolues des risques étaient respectivement de 1,7% et 1,2%, et les nombres de sujets à traiter (*Numbers Needed to Vaccinate* - NNV) de 58 et 81, respectivement.
    - L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes de décès ou d'admissions en soins intensifs dus au VRS chez les nourrissons. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination contre le VRS n'est pas documenté chez les femmes immunodéprimées et en cas de grossesse à haut risque (par exemple à haut risque d'accouchement prématuré.
    - Une *Cochrane Review* (2024)[41] , dont le critère d'évaluation primaire était l'hospitalisation due au VRS chez le jeune enfant, a mis en évidence une réduction du risque de 50% (11/1 000 enfants contre 22/1 000 enfants, degré de certitude "élevé"). Le signal d'une incidence accrue de naissances prématurées dans le groupe vacciné contre le VRS était d'un degré de certitude "très faible".
    - Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes, notamment en ce qui concerne l'incidence des naissances prématurées.
- Les études sur les vaccins contre le VRS, tant chez les personnes âgées que chez les femmes enceintes, ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du VRS. Les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les *Number Needed to Vaccinate* sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'incidence habituelle des infections à VRS.
- Un suivi supplémentaire est nécessaire (et en cours) pour déterminer la durée de la protection et la nécessité d'une vaccination de rappel.
- **Remboursement (INAMI)**
    - Le vaccin Abrysvo® est remboursé - dans certaines conditions – pour la vaccination maternelle pendant la grossesse dans le but de protéger le nourrisson (remboursement en catégorie b, cliquez sur le symbole ‣**b** au niveau de la spécialité).
    - Le vaccin Arexvy® est remboursé sous certaines conditions chez les personnes à partir de 65 ans institutionnalisées ou à risque accru de maladie à VRS sévère (cliquer sur le symbole ‣**b** au niveau de

la spécialité) (situation au 01/08/2025).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- **Vaccination des adultes et seniors**
  - Voir *Avis CSS 9837 (2024)*, discuté dans les *Folia d'avril 2025*.
  - Le CSS recommande la vaccination contre le VRS chez les groupes suivants.
    - **Personnes de ⩾ 60 ans qui présentent au moins un facteur de risque pouvant favoriser une maladie sévère au VRS.** Facteurs de risque d'une maladie grave due au VRS, tels que définis dans l'Avis du CSS:
      - immunodéficience (cancer solide ou hémopathie maligne, utilisation de médicaments immunosuppresseurs, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques);
      - insuffisance rénale chronique;
      - obésité sévère (IMC ⩾ 40);
      - maladies respiratoires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasie, maladies pulmonaires interstitielles, insuffisance respiratoire chronique);
      - tabagisme;
      - insuffisance cardiaque chronique, coronaropathie;
      - diabète;
      - AVC.
    - Patients **immunodéficients** (cf. supra)
    - Résidents de **maisons de repos et de soins**,
    - Toutes les **personnes âgées de ⩾ 75 ans**, surtout lorsqu'elles présentent l'un des facteurs de risque susmentionnés ou qu'elles sont fragiles (frail/pre-frail.
- **Protection du nourrisson contre le VRS**
  - Il existe deux stratégies pour protéger le nourrisson contre le VRS:
    - (1) la vaccination maternelle pendant la grossesse avec le vaccin Abrysvo®, et
    - (2) l'administration de nirsévimab au jeune nourrisson (*voir 11.4.2.*).
  - Selon l'*Avis (9760, 2023) du CSS*, l'une ou l'autre stratégie peut être choisie chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées.

Indications (synthèse du RCP)

- Arexvy®:
  - Immunisation active des adultes de 18 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
- Abrysvo®:
  - Immunisation active des adultes de 18 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
  - Protection passive des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS par la vaccination maternelle pendant la grossesse (entre la 24e et 36e semaine de grossesse).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

- Indices d'une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré chez les personnes de ⩾60 ans [*voir Folia d'avril 2025*].

Grossesse et allaitement

- Arexvy®: l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Abrysvo®:
  - La vaccination peut être effectuée entre la 24e et 36e semaine de grossesse (voir aussi la rubrique *"Administration et posologie"*).
  - Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes. Même si elle n'était pas statistiquement significative, la différence en termes de fréquence des naissances prématurées par exemple n'était pas en faveur du vaccin contre le VRS dans l'étude randomisée contrôlée par placebo menée avec Abrysvo®. Ce signal fait l'objet d'un suivi par l'EMA. Pour plus de détails, *voir Folia de janvier 2024*. Une étude observationnelle récente sur les complications périnatales après vaccination contre le VRS pendant la grossesse n'a pas révélé de risque accru d'accouchement prématuré en cas de vaccination entre la 32e et 36e semaine de grossesse.[42 43]

Patients âgés

- Le CSS formules des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Le CSS recommande la vaccination contre le VRS chez les personnes suivantes : les personnes de ⩾ 60 ans qui présentent au moins 1 facteur de risque d'une maladie grave due au VRS, les patients immunodéficients, les résidents de maisons de repos et de soins, toute personne âgée de ⩾ 75 ans.
- Une seule dose du vaccin contre le VRS procure, durant au moins 2 ou 3 saisons de VRS (soit en pratique sur au moins 2 ou 3 ans), une protection partielle contre une atteinte (grave) due au VRS, y compris chez les personnes atteintes d'affections sous-jacentes et chez les personnes âgées de 70 à 79 ans.
- Une vaccination de rappel n'est pas recommandée à l'heure actuelle.
- Les études sur les vaccins contre le VRS ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du VRS. Les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les Number Needed to Vaccinate sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'incidence habituelle des infections à VRS.
- Plusieurs études suggèrent une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré chez les plus de 60 ans [*voir Folia d'avril 2025*].

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- Dans le RCP d'Abrysvo®, un intervalle d'au moins 2 semaines est recommandé entre l'administration du vaccin contre le VRS et l'administration du vaccin contre la coqueluche (voir aussi la rubrique *"Administration et posologie"*).
- Les vaccins contre le VRS peuvent être administrés en même temps que le vaccin contre la grippe.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*

- **Schéma de vaccination des adultes (Arexvy®, Abrysvo®)**
  - 1 injection, par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde).
  - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie à ce jour.
- **Schéma de vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson (Abrysvo®):**
  - 1 injection intramusculaire (intradeltoïdienne) entre la 24e et 36e semaine de grossesse. Compte tenu de l'intervalle d'au moins 2 semaines entre l'administration du vaccin contre la coqueluche et l'administration du vaccin contre le VRS, le CSS recommande la vaccination contre le VRS entre les semaines 28 et 36 de la grossesse.
  - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

12.1.1.19. Vaccin contre le chikungunya

2 vaccins sont disponibles:
- Vaccin à base de virus vivant atténué.
- Vaccin recombinant constitué d'une protéine de capside et de deux protéines d'enveloppe du virus du chikungunya.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins, *voir 12.1.*.
- Bien que la maladie évolue de manière subclinique ou avec des symptômes légers chez la plupart des personnes infectées, certaines personnes peuvent présenter entre autres de la fièvre et des douleurs articulaires (qui peuvent persister longtemps), après quelques jours et jusqu'à un maximum de 2 semaines. La maladie peut être grave, en particulier chez les personnes âgées présentant des comorbidités et chez les nouveau-nés infectés pendant l'accouchement. Il n'existe pas de traitement spécifique (*OMS*). Les patients qui ont déjà infectés par le virus chikungunya sont considérés comme protégés à vie (*Wanda*).
- Vaccin vivant atténué:
  - L'efficacité clinique est basée sur la mesure de la réponse immunitaire. Chez environ 99 % des personnes, les niveaux d'anticorps censés protéger contre le chikungunya sont apparus après la vaccination (1 dose). Chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 17 ans, ces niveaux sont maintenus pendant au moins 6 mois après la vaccination. Chez les adultes (à partir de 18 ans), les données de suivi indiquent le maintien de titres d'anticorps élevés jusqu'à 2 ans après la vaccination. Il n'existe pas d'études sur la protection clinique (*EMA*).[44 45]
  - En raison de signaux d'effets indésirables graves (encéphalite ou symptômes similaires à ceux de l'infection par le chikungunya), l'EMA recommande d'être particulièrement vigilant quant aux effets indésirables et d'évaluer le rapport bénéfice/risque chez tous les patients avant d'administrer le vaccin (situation au 15/05/2026).
- Vaccin protéique recombinant:
  - L'efficacité clinique est basée sur la mesure de la réponse immunitaire. Chez environ 98 % des personnes âgées de 12 à 64 ans, les niveaux d'anticorps censés protéger contre le chikungunya sont apparus 22 jours après la vaccination (1 dose). Ces niveaux ont progressivement diminué à partir de 6 mois (85,5 %).
  - Chez environ 87 % de personnes âgées de 65 ans et plus, les niveaux d'anticorps censés protéger contre le chikungunya sont apparus 22 jours après la vaccination (1 dose). Ces niveaux ont progressivement diminué à partir de 6 mois (76 %).
  - Il n'existe pas de données au-delà de 6 mois (situation au 15 mai 2026).
- Voyages: le chikungunya est présent dans les zones (sub)tropicales. La vaccination est recommandée pour tous les voyageurs qui se rendent dans des zones présentant un « risque élevé d'infection » (c'est-à-dire où une épidémie est en cours) et peut être envisagée en cas de voyage vers des pays présentant un « risque modéré d'infection ». Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées (cf. *Wanda pour les voyageurs* > *Mesures anti-moustiques*) et *Wanda pour les voyageurs* >

Répulsifs anti-insectes).
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *l'avis du CSS 9905 (2026)* et *Wanda for doctors (Chikungunya vaccination*).
- La vaccination est recommandée pour les personnes à partir de 12 ans qui se rendent dans des zones présentant un « risque élevé d'infection » (c'est-à-dire où une épidémie est en cours). Pour consulter l'aperçu des pays en situation d'épidémie, *cliquer ici*.
- Pour les personnes âgées de 12 ans et plus qui se rendent dans des régions à risque modéré, la vaccination peut être envisagée, en tenant compte de la durée du voyage, de la fréquence des déplacements et des pathologies sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque de développer des symptômes graves.
- Le CSS recommande l'administration du vaccin recombinant chez les personnes fragiles, atteintes de comorbidités ainsi que chez les personnes de plus de 60 ans.
- Le CSS recommande également l'administration du vaccin recombinant chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes ou allaitantes (si le voyage ne peut être évité).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir le chikungunya en cas de risque élevé d'infection, à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Vaccin vivant atténué:
  - Grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*.
  - Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*).

Effets indésirables

- Très fréquent: douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Vaccin vivant atténué aussi:
  - très fréquent: effets indésirables semblables au chikungunya, surtout la combinaison d'une fièvre avec céphalée, fatigue, myalgie ou arthralgie; rarement grave.
  - très fréquent: fièvre, diminution du nombre de globules blancs; élévation des tests hépatiques.
  - méningite aseptique, encéphalopathie ou encéphalite, provoquant des chutes, une hospitalisation et la mort, tant chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes.
- Vaccin recombinant aussi: très fréquent: céphalée, myalgie.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant atténué pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.
  - Les données concernant le vaccin vivant atténué contre le chikungunya pendant la grossesse sont trop limitées pour estimer les risques (RCP).
  - Les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.

- **Allaitement:**
  - On manque de données concernant le vaccin vivant atténué contre le chikungunya en cas d'allaitement (RCP).
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.
  - Les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- L'efficacité clinique des vaccins repose sur la mesure de la réponse immunitaire. Les études ayant évalué le vaccin vivant atténué contre le chikungunya ont principalement été menées parmi des personnes de moins de 65 ans. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité clinique directe des vaccins chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.
- Chez environ 87 % des personnes âgées de 65 ans ou plus, une réponse immunitaire a été observée après la vaccination (1 dose) avec le vaccin recombinant; cette réponse devrait être suffisamment forte pour offrir une protection contre le chikungunya. Ces taux ont progressivement diminué au bout de 6 mois (76 %).

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- Il n'existe pas de données sur l'administration concomitante avec d'autres vaccins.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique "Précautions particulières"* et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*.
- Une seule injection intramusculaire (muscle deltoïde), de préférence 14 jours avant le départ.
- Une vaccination de rappel n'est pas recommandée, en l'absence actuelle de données sur la protection à long terme.

12.1.2. Vaccins antibactériens

12.1.2.1. Vaccin contre le tétanos

Vaccin à base d'anatoxine tétanique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (*voir 12.1.3.*).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La vaccination protège contre le tétanos, une maladie potentiellement très grave, causée par la toxine tétanique produite par *Clostridium tetani*. Des vaccinations de rappel régulières sont nécessaires pour assurer une protection durable.[46]

- En cas de plaies à risque de tétanos (plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes par échardes de bois ou épines, plaies contaminées par de la terre ou des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures), il est recommandé d'administrer des doses de vaccin supplémentaires (et éventuellement des immunoglobulines spécifiques), en fonction du statut vaccinal: voir *Tableau 12c.* tiré de l'Avis du CSS.
- Distribution (communautés) (situation au 01/10/2025)
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre le tétanos, un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés: Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (*voir tableau 12a.* et).
  - Pour le rappel contre le tétanos à l'âge de 5 à 6 ans, Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a.* et
  - Pour le rappel contre le tétanos à l'âge de 15-16 ans, Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a.* et
  - Pour certains adultes (notamment les femmes enceintes entre les semaines 24 et 32), Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12b.* et

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le tétanos fait partie du *calendrier vaccinal de base*.
- Vaccination antitétanique de l'adulte: *voir Avis CSS 8819 (2013)*.
- Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans (*voir Tableau 12b. dans 12.1.*).
- La vaccination contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le *Tableau 12c.*
- Pendant la grossesse, primovaccination contre le tétanos en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure (*voir Avis CSS, Avis 8754, 2020*).

Tableau 12c. Vaccination contre le tétanos en cas de blessure (source: *Avis CSS 8819, 2013***)**

Statut vaccinal	**Blessure superficielle et propre**	**Blessure à risque de tétanos[1]**	
Vaccination inexistante ou incertaine	Primovaccination complète[2]	Primovaccination complète[2] + immunoglobulines spécifiques[3]	
Primovaccination incomplète	Compléter le schéma de vaccination	Compléter le schéma de vaccination + immunoglobulines spécifiques[3]	
Primovaccination complète			
- Dernière vaccination < 5 ans	—	—	
- Dernière vaccination > 5 ans et < 10 ans	—	1 dose du vaccin	
- Dernière vaccination > 10 ans et < 20 ans	1 dose du vaccin	1 dose du vaccin + immunoglobulines spécifiques[3]	
- Dernière vaccination > 20 ans	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle + immunoglobulines spécifiques[3]	

[1] Plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes (échardes de bois ou épines), plaies contaminées par de la terre ou

des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures
[2] Vaccin tétanos-diphtérie-coqueluche: 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'une 3ème injection 6 à 12 mois plus tard
[3] Immunoglobulines spécifiques: il n'existe plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques en Belgique. Les immunoglobulines antitétaniques sont disponibles dans les services d'urgence ou peuvent être importées de l'étranger: *voir 12.2.4.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir le tétanos, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant une valence tétanique, voir
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.6.*
  - *12.1.3.7.*

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergie et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Gonflement ganglionnaire: surtout chez les personnes ayant déjà reçu plusieurs vaccinations de rappel; les réactions sont d'autant plus fréquentes et plus prononcées que l'intervalle entre les vaccinations de rappel est court.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [*voir Folia de juillet 2012*].

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le CSS recommande explicitement la primovaccination contre le tétanos pendant la grossesse en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Chez les patients âgés, comme pour les personnes plus jeunes, le CSS recommande une vaccination de rappel tous les 10 ans, avec le vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
  - 2 injections à 4-6 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième injection 6 à 12 mois plus tard.
  - un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de Bordetella pertussis est utilisé: *voir 12.1.3.3.*
- Femmes enceintes qui n'ont pas de preuve de vaccination antérieure: 2 vaccinations pendant la grossesse et une vaccination de rappel pendant le post-partum.
- Vaccination de rappel contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
  - en principe tous les 10 ans.
  - Si la primovaccination a été correctement effectuée et si la dernière vaccination date de moins de 20 ans, une seule injection de rappel suffit.
  - Si la dernière vaccination date de plus de 20 ans, deux injections à 6 mois d'intervalle sont recommandées.
  - En cas de doute quant à la vaccination de base, il convient de suivre le schéma de primovaccination (voir plus haut).
  - Les vaccinations de rappel doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: *voir 12.1.3.3.*
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir *Avis CSS 9111 (2013).*
- L'immunisation contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le *Tableau 12c.*

12.1.2.2. Vaccin contre la diphtérie

Vaccin à base d'anatoxine diphtérique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (*voir 12.1.3.*).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Chez les enfants de moins de 13 ans, on utilise de préférence les vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes, en particulier pour la primovaccination. **A partir de l'âge de 13 ans, on utilise un vaccin contre la diphtérie avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) afin de réduire le risque de réactions généralisées.**
- Distribution (communautés) (situation au 01/10/2025)
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre la diphtérie, un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés : Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (*voir tableau 12a* et *12.1.3.7.*).
  - Pour le rappel contre la diphtérie à l'âge de 5-6 ans, Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a* et
  - Pour le rappel contre la diphtérie à l'âge de 15-16 ans, Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a* et
  - Pour certains adultes (notamment les femmes enceintes entre les semaines 24 et 32), Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12b* et

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la diphtérie fait partie du *calendrier vaccinal de base*.
- Vaccination antidiphtérique de l'adulte: *voir Avis CSS 8814 (2017)*.
- Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence diphtérie, voir
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.6.*
  - *12.1.3.7.*

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [*voir Folia de juillet 2012*].
- Parfois de la fièvre et un malaise. Chez le jeune enfant, les réactions généralisées au vaccin contre la diphtérie sont rares.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Chez les patients âgés, comme chez les personnes plus jeunes, le CSS recommande une vaccination de rappel tous les 10 ans, avec le vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*

- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: *voir Tableau 12a. dans 12.1*.
- Une vaccination de rappel est en principe administrée tous les 10 ans. Les vaccinations de rappel à partir de l'âge de 13 ans doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: *voir 12.1.3.3.*
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir *Avis CSS 9111 (2013)*.

12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche

Seul le vaccin à base d'antigènes purifiés (vaccin dit "acellulaire") est disponible, toujours en combinaison avec d'autres vaccins (*voir 12.1.3.*).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La coqueluche est particulièrement dangereuse pour les nourrissons de moins de 6 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines, y compris chez les prématurés).
- Vaccination pendant la grossesse et vaccination "cocoon "
  - Pour protéger le jeune nourrisson dès ses premiers mois de vie, le CSS recommande la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. La vaccination se fait à chaque grossesse et de préférence entre les semaines 24 et 32 (mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse). Des études observationnelles montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80%) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès; protection d'environ 60%) [*voir Folia de décembre 2022* et de *Folia de mai 2024*].
  - Si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, le CSS recommande de la vacciner peu après l'accouchement, ainsi que l'entourage proche du nourrisson (vaccination « cocoon »). En effet, les adolescents et les adultes constituent une source importante d'infection par *Bordetella pertussis* pour les enfants n'ayant pas (encore) été complètement vaccinés.
  - La vaccination de la mère pendant la grossesse paraît plus efficace pour protéger les jeunes nourrissons que la vaccination "*cocoon*", et elle est plus facile à mettre en œuvre [*voir Folia de décembre 2022* et de *Folia de mai 2024*].
- Chez les adultes (notamment les femmes enceintes) et les adolescents à partir de 13 ans, on utilise un vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis* (uniquement disponible sous forme de vaccin combiné).
- Distribution (communautés) (situation au 01/10/2025))
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre la coqueluche, un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés: Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (*voir tableau 12a* et).
  - Pour le rappel contre la coqueluche à l'âge de 5 à 6 ans, Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a* et
  - Pour le rappel contre la coqueluche à l'âge de 15-16 ans, Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12a* et
  - Pour certains adultes (notamment les femmes enceintes entre les semaines 24 et 32), Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés: *voir tableau 12b* et

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la coqueluche fait partie du *calendrier vaccinal de base*.
- Vaccination anticoquelucheuse de l'adulte : *voir Avis CSS 9110 (2014)*.
- Vaccination d'adultes pour la protection des jeunes nourrissons (*Avis CSS 8754, 2020*):
  - Vaccination de rappel des femmes enceintes à chaque grossesse (entre la 24^{e} et la 32^{e} semaine, mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse);

- En l'absence de vaccination de rappel pendant la grossesse: vaccination en post-partum immédiat chez la mère et vaccination de rappel unique des adultes qui entrent en contact avec le nourrisson (vaccination "*cocoon*").

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la coqueluche, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Vaccination pendant la grossesse: prévention de la coqueluche chez le nourrisson.
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence coqueluche, voir
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.7.*

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [*voir Folia de juillet 2012*].
- Irritabilité.
- Forte fièvre, épisodes d'hypotonie, convulsions (avec ou sans fièvre) (rare).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le CSS recommande la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes enceintes, entre la 24e et la 32e semaine de grossesse: voir les rubriques "Positionnement" et "Avis du Conseil Supérieur de la Santé".
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Chez les patients âgés, comme chez les personnes plus jeunes, une vaccination de rappel contre le tétanos et la diphtérie est recommandée tous les 10 ans. La vaccination de rappel peut se faire avec le vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*.
- L'efficacité immunologique de la vaccination contre la coqueluche après l'âge de 65 ans a été démontrée, mais la durée de protection est plus courte que pour la diphtérie et le tétanos.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- En ce qui concerne l'administration pendant la grossesse: dans le RCP du vaccin contre le VRS à utiliser pendant la grossesse (Abrysvo®), un **intervalle d'au moins 2 semaines est recommandé entre**

l'administration du vaccin contre le VRS et l'administration du vaccin contre la coqueluche.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- Le rapport bénéfice/risque de la vaccination doit être soigneusement évalué si, lors d'une vaccination antérieure contre la coqueluche, une forte fièvre, une hypotonie ou des pleurs persistants se sont manifestés dans les 48 heures suivant la vaccination, ou si des convulsions (avec ou sans fièvre) sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Administration et posologie

- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
- Vaccination de rappel chez l'adolescent et chez l'adulte: une dose du vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis* (en association au vaccin contre le tétanos et la diphtérie, *voir 12.1.3.3.*).
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir *Avis CSS 9111 (2013).*

12.1.2.4. Vaccin contre Haemophilus influenzae type b

Vaccin à base d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine. Le vaccin monovalent n'est plus disponible en Belgique. Il existe cependant des vaccins combinés contenant Hib (*voir 12.1.3.7.*).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La vaccination vise à prévenir les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites.
- La plupart des infections graves surviennent avant l'âge de 18 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines). Au-delà de l'âge de 2 ans, le CSS recommande la vaccination contre Hib uniquement chez les enfants à risque d'infections invasives (asplénie, immunodéficience). A partir de l'âge de 5 ans, la vaccination contre Hib n'a plus d'intérêt, sauf chez certains patients immunodéprimés et les patients asplèniques [voir *Avis CSS 9158, 2019*]. Lorsque le vaccin monovalent (Act Hib®) doit être utilisé, et non le vaccin hexavalent, il est possible de l'importer de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).
- Le vaccin ne protège pas contre les infections des voies respiratoires causées par les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae*.
- Distribution (communautés) (situation au 01/10/2025).
  - Pour la vaccination de base des nourrissons contre Hib, un vaccin hexavalent est mis à disposition gratuitement par les communautés : Vaxelis® par la Fédération Wallonie-Bruxelles et Hexyon® par la Communauté flamande (*voir tableau 12a.* et *12.1.3.7.*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre Haemophilus influenzae type b fait partie du *calendrier vaccinal de base*.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir les infections invasives dues à Hib, en primovaccination ou en rappel (*voir aussi 12.1.3.7.*).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > rubrique "Précautions particulières" > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rash, irritabilité, somnolence, pleurs prolongés: rare.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Primovaccination des nourrissons: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination après l'âge de 12 mois: une seule dose suffit chez les personnes immunocompétentes.

12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques

Deux types de vaccins méningococciques sont disponibles en Belgique:
Le vaccin monovalent contre le méningocoque de sérogroupe C (contenant des polysaccharides capsulaires conjugués à une protéine porteuse) n'est plus commercialisé depuis mai 2026.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- L'incidence des infections invasives à méningocoque est faible, mais la morbidité et la mortalité sont importantes. Le risque d'une infection à méningocoque existe à tout âge, mais il est le plus important chez les jeunes enfants et les adolescents.
- Contrairement aux autres types de méningocoques, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique conjugué pour le **méningocoque B**, ce qui constitue un inconvénient pour l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque B.
- **Vaccins contre le méningocoque de sérogroupe B**
  - Les vaccins contre le méningocoque B n'ont aucun effet sur le portage oro-pharyngé, et donc aucun effet sur la transmission, et n'assurent pas l'immunité de groupe.
  - Il existe un vaccin qui peut être utilisé dès l'âge de 2 mois (Bexsero®) et un vaccin qui peut être utilisé à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).
    - Bexsero® protège partiellement le nourrisson vacciné contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B. La protection perdure vraisemblablement pendant 2 ans [*voir Folia d'août 2023*].
    - Trumenba®, ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 10 ans [*voir Informations récentes dans les Folia d'octobre 2019*].
    - Il n'y a pas d'études comparatives entre Bexsero® et Trumenba®.
  - Des incertitudes subsistent quant à l'ampleur de l'efficacité et la durée de protection de cette vaccination contre une maladie très grave mais rare. La vaccination systématique apparaît peu coût-

efficace: *voir Folia d'août 2023* et *Avis CSS 9485, 2019*.
    - La vaccination contre le méningocoque B ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base du CSS (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé ").
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque de sérogroupe C**
    - Les vaccins contre le méningocoque de sérogroupe C induisent une bonne réponse immunitaire dès le plus jeune âge, et induisent une immunité de groupe.
    - La durée exacte de protection n'est pas connue, mais certaines données indiquent une baisse d'immunité à l'adolescence chez les enfants vaccinés à un jeune âge.
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W, et Y**
    - Les vaccins contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W, et Y induisent une bonne réponse immunitaire.
    - La durée exacte de protection n'est pas connue. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge. Chez les personnes vaccinées à l'âge de 11 ans ou plus, une réponse immunitaire a été constatée pendant au moins 5 ans. Une dose de rappel administrée 5 à 10 ans après la primovaccination entraîne une forte réponse immunitaire.
    - La vaccination contre les méningocoques ACWY figure dans le calendrier vaccinal de base du CSS (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé").
- **Vaccination des contacts d'un cas index** atteint d'une maladie invasive à méningocoques (vaccination post-exposition, par exemple dans les écoles ou les clubs sportifs):
    - Pour la mise en œuvre de la vaccination post-exposition, il est recommandé de demander conseil auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (*région Wallonne (AVIQ)*, *Bruxelles Capitale*); *Communauté flamande*.
    - Pour les recommandations sur l'antibioprophylaxie et la vaccination éventuelle des contacts: *site web de la Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)* et *site Web de la Communauté flamande*.
- **Voyages** [voir *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*]:
    - La méningite à méningocoque est endémique dans les régions subsahariennes. La vaccination contre les méningocoques A,C,W et Y est recommandée chez les personnes qui voyagent pendant la période sèche (de fin décembre à fin juin) dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui y entrent en contact étroit avec la population locale (p.ex. voyages en transports en commun) ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes présentant une drépanocytose ou une asplénie.
    - Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque (à partir de l'âge de 2 ans).
- **Remboursement (INAMI) et distribution (communautés)** [situation au 01/10/2025].
    - Les vaccins contre les méningocoques ne sont pas remboursés par l'INAMI.
    - Nimenrix® (vaccin contre le méningocoque des sérogroupes ACWY) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Dans son avis de juillet 2019 (*Avis 9485*, avec discussion dans les *Folia d'octobre 2019*), le CSS recommande d'administrer le **vaccin contre les sérogroupes A, C, W et Y** à l'âge de 15 mois, et une dose supplémentaire à l'âge de 15-16 ans.
- Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique avec le vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B (*voir Avis CSS 9485, 2019*). Le CSS indique que la vaccination peut être envisagée "individuellement" chez les enfants de 2 mois à 5 ans et les adolescents de 15 à 19 ans. Les arguments contre la vaccination systématique des nourrissons sont le faible rapport coût-efficacité (vaccin coûteux et maladie rare) et l'absence d'immunité de groupe. La vaccination est toutefois recommandée dans les groupes à risque (personnes présentant une asplénie et certaines autres formes d'immunodéficience).
- Vaccination des personnes à risque d'infection au méningocoque, voir *Avis 9759 (septembre 2023)*.

Indications (synthèse du RCP)

- **Vaccins contre le méningocoque de sérogroupe B:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par Neisseria meningitidis de sérogroupe B chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (Bexsero®) ou à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).
- **Vaccins contre le méningocoque de sérogroupe C:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par Neisseria meningitidis de sérogroupe C chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- **Vaccins contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par Neisseria meningitidis de sérogroupe A, C, W et Y chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou à partir de l'âge de 2 ans (Menveo®).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Très fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours..
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Céphalées, myalgies, rash, somnolence et irritabilité, diarrhée, nausées: fréquent. L'incidence de la fièvre augmente lorsque Bexsero® est administré en même temps que d'autres vaccins chez les jeunes enfants.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*
- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à méningocoques doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.
- Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagée en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoque. On demandera à ce sujet l'avis des services compétents. Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, *voir site Web de la Région wallonne (AVIQ)* et *site Web de Bruxelles-Capitale*. *Voir site Web de la Communauté flamande*.

Administration et posologie

- Vaccin méningococcique A, C, W, Y:
  - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 6 semaines pour Nimenrix®; à partir de 2 ans pour Menveo®.
  - Primovaccination des enfants selon l'avis du CSS: première dose à l'âge de 13 à 15 mois; dose de rappel à l'âge de 15 à 16 ans: *voir le tableau 12a.* dans *12.1.* Note: seule la première dose du vaccin

est mise à disposition gratuitement par les communautés: *voir le tableau 12a.*

- Dans le cadre de voyages (voir *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*:
  - Enfants à partir de 1 an et adultes: 1 injection, au moins 10 jours avant le départ (dans certains cas d'immunodépression, 2 doses sont recommandées.
  - Enfants de moins de 1 an:
    - Enfant de 6 semaines à 6 mois: 2 doses à 2 mois d'intervalle;
    - Enfant de 6 mois à 1 an: 1 dose;
    - En cas de vaccination avant l'âge de 1 an, un rappel doit être administré à l'âge de 1 an, au moins 2 mois après la dernière dose;
  - En cas d'exposition persistante, un rappel de vaccination est recommandé.
- Si un vaccin monovalent contre le méningocoque C a été administré préalablement, le vaccin contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y ne peut être administré qu'après un intervalle d'au moins deux semaines.

- Vaccin méningococcique B (ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base).
  - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 2 mois pour Bexsero®; à partir de 10 ans pour Trumenba®.
  - Nourrissons < 1 an (schéma préférentiel du CSS): 1^{e} dose à 8 semaines, 2^{e} dose à 16 semaines, suivie d'une vaccination de rappel à l'âge de 11 à 14 mois. En cas de co-administration avec un vaccin du calendrier vaccinal de base, l'administration prophylactique de paracétamol peut être envisagée.
  - Adolescents (15-19 ans) et groupes à risque: deux injections à au moins 1 mois d'intervalle (Bexsero®) ou 6 mois d'intervalle (Trumenba®); une dose de rappel est à envisager chez les personnes des groupes à risque.

12.1.2.6. Vaccin contre les infections à pneumocoques

Il existe deux types de vaccins contre les infections à pneumocoques:

- Vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23),
- Vaccins polysaccharidiques conjugués contre 13 (PCV13), 15 (PCV15), 20 (PCV20) ou 21 (PCV21) types de pneumocoques.

Positionnement

- *Voir 12.1.*
- Les vaccins antipneumococciques non conjugués induisent généralement une réponse immunitaire moins forte, et probablement moins protectrice, que les vaccins conjugués.
- Adultes [*voir Folia de novembre 2022*]
  - Les adultes à haut risque de développer une infection sévère à pneumocoque (notamment les patients immunodéprimés) constituent le groupe cible prioritaire pour la vaccination. Dans d'autres groupes cibles à risque beaucoup plus faible, comme les plus de 65 ans en bonne santé, il convient d'évaluer les bénéfices en fonction des risques et du coût, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.
  - Il n'existe toujours pas de données issues d'études cliniques rigoureuses concernant la protection des adultes à haut risque de développer une infection grave à pneumocoque et la protection des patients présentant une comorbidité importante, pour aucun vaccin antipneumococcique.
  - Chez les personnes âgées sans comorbidité importante, une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (y compris la bactériémie) a été observée avec le PPV23, le PCV13 et le PCV20 dans certaines études. Avec le PCV13, on a également observé une protection partielle contre la pneumonie acquise en communauté (PAC) pour les sérotypes inclus dans le vaccin. Le PCV20 a également été associé à une protection partielle contre la pneumonie à pneumocoques et contre la pneumonie toutes causes confondues.[47]
  - Le PCV15 et le PCV21 n'ont pas fait l'objet d'études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques[48]. Le PCV15 est aussi immunogène que le PCV13 vis-à-vis des sérotypes communs. Le PCV20 est aussi

immunogène que le PCV13 et le PPV23 vis-à-vis des sérotypes communs, excepté pour le sérotype 8: la réponse immunitaire au sérotype 8 (*prédominant en Belgique en 2021*) était plus faible avec le PCV20 qu'avec le PPV23 et n'a pas atteint la limite de "non-infériorité".
    - D'après les études, le PCV21 est aussi immunogène que le PCV20 et le PPV23 vis-à-vis des sérotypes communs.
    - Dans son dernier avis, le CSS n'accorde plus de place au vaccin non conjugué PPV23 (voir *Avis CSS 9842*, 2025).
- Enfants [*voir Folia de mars 2023* et *Folia d'avril 2024* et *Folia d'août 2025*]
    - Les trois vaccins polysaccharidiques conjugués (PCV13, PCV15 et PCV20) sont autorisés pour les nourrissons, les enfants et les adolescents[49]. Le PCV21 est autorisé chez les enfants et adolescents. Le PCV13 est utilisé dans le calendrier vaccinal de base (voir *tableau 12a.*, situation au 15/08/2025). Le vaccin conjugué PCV21 et le vaccin non conjugué PPV23 ne sont utilisés chez les enfants qu'en cas de risque accru d'infections invasives à pneumocoques. Chez les enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques qui ont été vaccinés avec le PCV20 (*voir Avis CSS 9836*), la vaccination avec le PCV21 ou le PPV23 n'est plus nécessaire.
    - La vaccination des nourrissons et enfants par le vaccin polysaccharidique conjugué PCV13 confère une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (p.ex.bactériémie, méningite); la protection contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie est moins certaine.[50 51]
    - Il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15, le PCV20 et le PCV21.
        - Le PCV15 a suscité une réponse immunitaire non inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs (bien que globalement la réponse immunitaire était numériquement légèrement inférieure avec le PCV15 par rapport au PCV13), et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les deux sérotypes uniques au PCV15.
        - Le PCV20 a suscité une réponse immunitaire inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs, et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les sérotypes propres au PCV20. La réponse immunitaire inférieure pour les sérotypes communs pourrait avoir un impact sur la durée de protection. Le PCV20 (schéma 3+1) nécessite une dose supplémentaire par rapport au PCV13 et au PCV15 (schémas 2+1). Pour le PCV20 la balance bénéfice-risque du schéma habituel 2+1 a été estimée défavorable (efficacité insuffisante). [*Voir Folia d'avril 2024*]
        - Le PCV21 a suscité une réponse immunitaire non inférieure à celle du PPV23 pour les sérotypes communs, et une réponse immunitaire supérieure pour les sérotypes propres au PCV21.
- Un suivi continu de l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes circulants, aussi bien chez les nourrissons et les enfants, que chez les adultes, reste essentiel. Il a en effet été décrit qu'une utilisation prolongée et à grande échelle de ces vaccins est susceptible d'induire un glissement vers des sérotypes non présents dans les vaccins.
- Suite à l'évolution de la situation épidémiologique, l'avis du CSS pour les enfants a été modifié en avril 2025, le PCV20 étant désormais recommandé. Des données de 2023 montrent que le PCV13 assure une couverture immunologique pour respectivement 14% et 19% des sérotypes à l'origine d'infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans et de moins de 16 ans. Le PCV20 assure une couverture immunologique pour 59% des sérotypes invasifs dans les deux groupes d'âge. (*voir Avis CSS 9836, 2025*).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/08/2026].
    - Prevenar 20® (PCV20, auparavant Apexxnar®) est remboursé sous certaines conditions chez des adultes dans certains groupes à risque (cliquez sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité). La mention "régime du tiers payant applicable" sur la prescription est suffisante pour obtenir le remboursement.
    - Capvaxive® (PCV21) est remboursé sous certaines conditions chez les adultes > 65 ans dans certains groupes à risque (cliquez sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité). La mention "régime du tiers payant applicable" sur la prescription est suffisante pour obtenir le remboursement, voir *Nouveautés*

médicamenteuses août 2026.

- Les autres vaccins antipneumococciques ne sont pas remboursés.
- Prevenar 13® (PCV13) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Adultes
  - *Avis CSS 9842, décembre 2025*
  - La vaccination antipneumococcique avec le PCV20 ou 21 est recommandée dans les groupes suivants:
    - Adultes de 18 à 64 ans avec facteurs de risque:
      - Patients immunodéprimés (déficit immunitaire primaire, VIH, hémopathie maligne, chimiothérapie ou radiothérapie active, immunosuppresseurs, asplénie anatomique ou fonctionnelle, drépanocytose, hémoglobinopathie)
      - Patients avec facteurs de risque anatomiques (implant cochléaire, fuite du liquide céphalo-rachidien)
      - Patients avec comorbidités: maladie cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale chronique, tabagisme et alcoolisme, troubles neurologiques chroniques avec risque d'inhalation, troubles neuromusculaires, troubles convulsifs, diabète
      - Sans-abri, soudeur
    - Tous les adultes en bonne santé à partir de 65 ans, indépendamment des facteurs de risque.
  - Dans son dernier avis, le CSS n'accorde plus de place au vaccin non conjugué PPV23 (voir *Avis CSS 9842*, décembre 2025).
- Enfants
  - La vaccination contre les infections à pneumocoques fait partie du calendrier vaccinal de base. Chez les nourrissons et les enfants, le PCV13 est utilisé dans les deux communautés: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*.
  - Suite à l'extension d'indication du PCV20 aux enfants et adolescents, et en raison de l'évolution épidémiologique, le CSS recommande d'intégrer le PCV20 dans le programme de vaccination de base des nourrissons et des enfants (*voir Avis CSS 9836, 2025*). La prévention des infections invasives à pneumocoque chez le jeune enfant est l'objectif principal de cette vaccination. Des données de 2023 montrent que le PCV20 offre une couverture plus large des sérotypes chez les enfants et les adolescents par rapport au PCV13 (*voir Folia d'août 2025*).
  - À l'heure actuelle, le PCV13 est utilisé pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants (situation au 15/05/2025).

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin antipneumococcique non conjugué (PPV23): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les personnes à partir de l'âge de 2 ans qui ont un risque accru d'infection à pneumocoques.
- Vaccins antipneumococciques conjugués (PCV13, PCV15, PCV20): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les nourrissons à partir de 6 semaines, les enfants, les adolescents et les adultes.
- Vaccin antipneumococcique conjugué (PCV21): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins chez les adultes, et chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans ayant déjà complété leur schéma de primovaccination contre le pneumocoque.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Douleurs musculaires ou articulaires.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination antipneumococcique, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Le CSS recommande la vaccination des adultes de plus de 65 ans, y compris les personnes en bonne santé. La vaccination est seulement remboursée pour les adultes âgés de 65 à 80 ans présentant une comorbidité.
- Chez les personnes de plus de 65 ans en bonne santé, la décision de vacciner doit reposer sur une évaluation des bénéfices, des risques et du coût, mais le rapport bénéfice/risque n'est pas suffisamment documenté dans ce groupe, ce qui rend l'exercice difficile.
- L'efficacité du vaccin n'est pas documentée au-delà de l'âge de 85 ans.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- En raison de la gravité des infections pneumococciques, surtout chez les patients splénectomisés et les patients âgés, toute suspicion d'infection pneumococcique sera traitée immédiatement par des antibiotiques. Cela vaut également pour les sujets vaccinés étant donné que la protection conférée par les vaccins est incomplète, et que tous les sérotypes ne sont pas présents dans les vaccins.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- **Adultes** (Avis CSS, voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la Santé » pour plus de détails sur les groupes cibles)
  - Primovaccination
    - Schéma préférentiel chez les adultes < 50 ans avec facteurs de risque: 1 dose de PCV20.
    - Schéma préférentiel chez les adultes de 50 à 64 ans avec facteurs de risque: 1 dose de PCV20 ou 21.
    - Schéma préférentiel chez les adultes de 65 à 84 ans: 1 dose de PCV20 ou 21.
    - Chez les adultes ⩾ 85 ans, la préférence est donnée au PCV21.
  - Revaccination:
    - Chez les personnes ayant été vaccinées avec le PCV20 ou 21, aucun rappel n'est requis.
    - Chez les personnes ayant été vaccinées par le passé uniquement au moyen de PCV13, PCV15 ou PPV23, il est recommandé d'administrer 1 dose unique de PCV20 ou 21, minimum 1 an après la

dernière dose de PCV13, PCV15 ou PPV23.
    - Chez les personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen de PCV13 ou 15 + PPV23, on peut envisager d'administrer 1 dose unique de PCV20 ou 21, minimum 5 ans après la dernière dose de PPV23.
- **Enfants:**
    - **Enfants sans risque accru:**
        - **Vaccination de base (situation au 01/05/2025):**
            - Nourrissons: PCV13 3 doses (2+1), à l'âge de 8 semaines, 16 semaines et 12 mois (*voir aussi Tableau 12a dans 12.1.*).
            - Prématurés (< 37 semaines): PCV13 4 doses (3+1), à l'âge de 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines et 12 mois.
        - **Avis CSS:** PCV20 4 doses (3+1), à l'âge de 8, 16 et 24 semaines et à l'âge de 13 - 15 mois.
    - **Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques**
        - **Vaccination de base (situation au 01/05/2025):** on distingue les enfants à « haut risque » (c.-à-d. les enfants présentant une immunodépression, une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une fuite de liquide céphalo-rachidien ou porteurs d'un implant cochléaire) et les enfants à « risque modéré » (p.ex. les enfants présentant une maladie cardiaque chronique, une pneumopathie chronique, une maladie rénale ou hépatique chronique):
        - Enfants à risque accru, âgés de 2 à 12 mois: schéma vaccinal de base (PCV13) + 1 dose de rappel avec PCV13 au moins 8 semaines après l'âge d'un an (seulement chez les enfants à « haut risque ») + 1 dose de PPV23 après l'âge de 2 ans.
        - Enfants à risque accru, âgés de plus d'un an: des schémas spécifiques sont proposés en fonction des vaccinations antipneumococciques antérieures et en fonction du niveau de risque (« haut risque » ou « risque modéré ».
        - Une vaccination de rappel avec le PPV23 tous les 5 ans est recommandée chez les enfants à « haut risque ».
        - **Avis CSS:** PCV20 4 doses (3+1), à l'âge de 8, 16 et 24 semaines et à l'âge de 13 - 15 mois.

12.1.2.7. Vaccin contre la tuberculose (BCG)

Vaccin à base de bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Il existe très peu d'indications pour la vaccination BCG en Belgique. La vaccination BCG confère aux nouveau-nés et aux enfants une protection de 50 à 70% contre le développement de toutes les formes de tuberculose et de 75 à 90% contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire, pendant 10 ans. Le vaccin ne confère aucune protection ou une protection très limitée chez l'adulte.[52 53 54]
- Les bactéries contenues dans le vaccin ne sont pas transmissibles.
- Voyages: la vaccination BCG du voyageur ordinaire n'est pas indiquée. La vaccination est à envisager chez les enfants de moins de 5 ans qui se rendent dans un région fortement endémique pour une période prolongée, par exemple lorsqu'un enfant d'immigrés se rend fréquemment dans le pays d'origine ou s'y rend pour un séjour prolongé [voir *Wanda for doctors (Tuberculosis)* et *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir Avis 8821, 2013.* En Belgique, la vaccination BCG est seulement indiquée dans certaines situations spécifiques. La vaccination peut être envisagée dans les cas suivants :
    - Jeunes enfants et coopérants (principalement s'ils sont actifs dans le secteur des soins de santé) qui séjournent longtemps ou fréquemment dans un pays à haute prévalence de tuberculose et entrent en contact étroit avec la population indigène (par exemple dans le cadre de visites familiales ou en contexte de migration).

- Personnel des institutions de soins où sont régulièrement soignés des patients tuberculeux porteurs de bacilles tuberculeux multirésistants.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la tuberculose.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*)
- Infections aiguës ou chroniques, y compris infections tuberculeuses.
- Mauvais état général.

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Infection généralisée et ostéomyélite (rare).
- Ulcères cutanés à évolution lente et adénites suppurées (rare).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
  - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois (voir *Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*). Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.
- **Allaitement:**
  - Les données sont insuffisantes pour effectuer une évaluation des risques.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- Chez une personne vaccinée, les tests à la tuberculine ont une valeur diagnostique beaucoup plus faible, et ce faux sentiment de sécurité peut retarder le diagnostic de la tuberculose.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique «*

Précautions particulières » et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- L'administration se fait par voie intradermique stricte.
- Une seule administration.
- Le vaccin BCG n'est pas disponible en Belgique à l'heure actuelle. Un pharmacien en possession d'une ordonnance nominative et d'une déclaration du médecin peut l'importer de l'étranger [*voir Intro.2.11.15.*].

12.1.2.8. Vaccin contre la fièvre typhoïde

Un seul type de vaccin est disponible en Belgique: le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire.

Positionnement

- Pour des informations générales (notamment sur les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- La protection apparaît à partir de 14 jours après la vaccination, et persiste environ 3 ans [*Wanda for doctors (Thyphoid fever vaccination)*].
- La protection n'est pas complète (60-70%). Des mesures générales d'hygiène sont donc extrêmement importantes [*Wanda for doctors (Thyphoid fever vaccination)*].
- Voyages: la vaccination est recommandée pour les voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Népal), ainsi que pour les voyageurs se rendant dans leur pays d'origine, en Asie et en Afrique, en particulier s'ils séjournent dans des conditions d'hygiène précaires [voir *Wanda for doctors*: *Typhoid fever* et *Typhoid fever vaccination* et *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS ne formule actuellement aucun avis concernant la vaccination contre la fièvre typhoïde (situation au 01/10/2025).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella typhi*, à partir de l'âge de 2 ans.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, arthralgies, myalgies et réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Adultes et enfants à partir de l'âge de 2 ans: 1 injection, au moins 14 jours avant le départ.

12.1.2.9. Vaccin contre le choléra

Vaccin à base de vibrions cholériques du sérogroupe O1 inactivés et de la toxine sous-unité B biogénétique.
Le vaccin contre le choléra n'est plus commercialisé en Belgique mais peut être importé (*voir Intro.2.11.15.*).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Le vaccin, administré par voie orale, offre une protection contre *Vibrio cholerae* du sérogroupe O1, mais la protection n'est que partielle et temporaire; le vaccin ne protège pas contre *Vibrio cholerae* du sérogroupe O139 et d'autres espèces de Vibrio.[55] L'Organisation Mondiale de la Santé considère que la vaccination anticholérique a une place dans les zones où le choléra est endémique, lors des crises humanitaires associées à un risque de choléra et pendant les flambées épidémiques de choléra, mais toujours parallèlement à d'autres mesures préventives et stratégies de lutte [*Note de synthèse de l'OMS – août 2017*].
- Voyages: la vaccination contre le choléra n'est pas indiquée chez le voyageur ordinaire [*voir Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le CSS ne formule actuellement aucun avis concernant la vaccination contre le choléra (situation au 01/08/2025).

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* sérogroupe O1 chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans..

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Affection gastro-intestinale aiguë.

Effets indésirables

- Fréquent: douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, fièvre.
- Surtout des légers troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, crampes, nausées, diarrhée).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

- Diminution de l'efficacité du vaccin en cas d'association à la chloroquine.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Le vaccin est administré par voie orale, après sa dilution dans une solution d'hydrogénocarbonate préparée à partir des granulés effervescents joints à la suspension.

12.1.3. Vaccins combinés

12.1.3.1. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, *voir 12.1.1.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, *voir 12.1.1.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, *voir 12.1.1.4.*.
- Les vaccins monovalents n'étant plus disponibles, le vaccin combiné est administré à tous les âges où la vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole est indiquée.
- Nourrissons et enfants: la vaccination rougeole-rubéole-oreillons est incluse dans le calendrier vaccinal de base: *voir Tableau 12a.*
- Adultes:
  - Personnes nées après 1970 qui n'ont pas été vaccinées ou n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin dans leur enfance : la vaccination RRO est recommandée par le CSS [*voir Avis CSS 9111, 2013*].
  - Personnes nées avant 1970: ces personnes sont considérées comme immunisées parce que ces maladies étaient endémiques en Belgique avant 1970.
  - Femmes ayant un désir de grossesse, *voir 12.1.1.4.*.
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Le CSS recommande toutefois d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause de la valence rougeole) (*voir Avis 9158, 2019*).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/10/2025]
  - Les vaccins rougeole-rubéole-oreillons sont remboursés par l'INAMI (en catégorie b).
  - M.M.R. VaxPro® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*
  - M.M.R. VaxPro® est également mis à disposition gratuitement par les communautés dans certains groupes cibles d'adultes: *voir Tableau 12b.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons fait partie du *calendrier vaccinal de base.*
- *Voir aussi 12.1.2.* et *12.1.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole et les oreillons chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de l'âge de 9 mois).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*).
- Tuberculose active non traitée (risque d'exacerbation).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Exanthème et/ou douleurs articulaires après 5 à 10 jours.
- Adénopathie (rare).
- Inflammation des parotides.
- Thrombocytopénie et purpura: très rare.
- Le test tuberculinique peut être atténué ou être négatif jusqu'à six semaines après la vaccination.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse,** sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
  - Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- Être attentif au fait que la fièvre peut survenir tardivement.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique « Précautions particulières »* et *Folia de mars 2021*].

Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- Primovaccination des enfants: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*
- Lorsqu'un enfant a reçu une vaccination précoce avant l'âge recommandé de 12 mois, p.ex. dans le cadre d'un voyage, cela ne compte pas comme vaccination de base. L'enfant doit recevoir une vaccination définitive à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination précoce), puis suivre le schéma de vaccination classique.
- Chez les moins de 18 ans n'ayant pas reçu la vaccination de base: 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle; lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.
- Lorsque la vaccination est indiquée chez un adulte (p.ex. chez un adulte n'ayant jamais eu la rougeole et n'ayant pas été vacciné contre la rougeole): 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle; lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.

12.1.3.2. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, *voir 12.1.1.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, *voir 12.1.1.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, *voir 12.1.1.4.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la varicelle, *12.1.1.9.1.*.
- Les indications de ce vaccin combiné sont limitées pour les raisons suivantes:
  - Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. Par conséquent, la vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d'enfants, adolescents et adultes (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé" dans *12.1.1.9.*).
  - Par ailleurs, avec le vaccin combiné, le risque de réactions locales et de convulsions fébriles est plus élevé qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle (voir la rubrique "Effets indésirables").
  - Une protection optimale contre la varicelle nécessite deux injections à un intervalle de 4 à 6 semaines. L'administration de deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à un tel intervalle conduit inutilement à deux expositions aux composants "rougeole-oreillons-rubéole" en peu de temps.
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause des valences rougeole et varicelle) (*voir Avis 9158, 2019)*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir les points *12.1.1.2.*, *12.1.1.3.*, *12.1.1.4.* et *12.1.1.9.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de 9 mois).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse*

et allaitement").
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en *12.1.*).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Réactions locales au site d'injection: plus fréquentes qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle.
- Risque accru de convulsions fébriles après administration de la première dose du vaccin combiné chez les enfants de 12 mois à 12 ans, par rapport à une administration simultanée, à des sites d'injection distincts, du vaccin rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
  - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été vaccinée pendant la période d'allaitement. Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle avec le vaccin RRO.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique "Précautions particulières"* et Folia de mars 2021].

12.1.3.3. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite,) et d'antigènes du *Bordetella pertussis* (en quantité réduite).

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, *voir 12.1.2.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, *voir 12.1.2.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, *voir 12.1.2.3.*.
- Les vaccins individuels et le vaccin tétanos-diphtérie ne sont plus disponibles en Belgique. Par

conséquent, ce vaccin combiné est administré à toutes les personnes âgées de plus de 13 ans lorsque la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche est requise.

- Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche chez les enfants de moins de 13 ans, des vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes sont utilisés. Chez les adolescents de plus de 13 ans et les adultes, on utilise des vaccins contenant une quantité réduite d'antigènes, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel, car l'utilisation de doses élevées chez une personne possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Voir Avis CSS *8814 (2017)*, *8807 (2013)* et *9110 (2014)*. **Le vaccin dont il est question ici contient la quantité d'antigènes adaptée à la vaccination de l'adolescent de plus de 13 ans et de l'adulte.**
- *Voir Tableau 12c.* concernant la vaccination contre le tétanos en cas de blessure.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/10/2025].
  - Boostrix® est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole ‣b au niveau de la spécialité).
  - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*
  - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains groupes cibles d'adultes: *voir Tableau 12b.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 4 ans, mais voir rubrique "Positionnement").
  - Pour la primovaccination ou pour compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font parties les personnes âgées. Dans ce contexte, le *Formulaire de soins aux personnes âgées* ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Chez les patients âgés, une vaccination de rappel contre le tétanos et la diphtérie est recommandée tous les 10 ans. La vaccination de rappel peut se faire avec le vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*.
- L'efficacité immunologique de la vaccination contre la coqueluche après l'âge de 65 ans a été démontrée,

mais la durée de protection est plus courte que pour la diphtérie et le tétanos.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

12.1.3.4. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite), d'antigènes de *Bordetella Pertussis* (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, *voir 12.1.2.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, *voir 12.1.2.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche chez les enfants de moins de 13 ans, des vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes sont utilisés. Chez les adolescents de plus de 13 ans et les adultes, on utilise des vaccins contenant une quantité réduite d'antigènes, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel, car l'utilisation de doses élevées chez une personne possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Voir Avis CSS *8814 (2017)*, *8807 (2013)* et *9110 (2014)*. **Le vaccin dont il est question ici contient la quantité d'antigènes adaptée à la vaccination de l'adolescent de plus de 13 ans et de l'adulte.**
- Les vaccins individuels contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, et le vaccin tétanos-diphtérie, ne sont plus disponibles en Belgique.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 3 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").
  - Pour la primovaccination ou compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le **Formulaire de soins aux personnes âgées** ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Chez les patients âgés, une vaccination de rappel contre le tétanos et la diphtérie est recommandée tous les 10 ans. La vaccination de rappel peut se faire avec le vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*.
- L'efficacité immunologique de la vaccination contre la coqueluche après l'âge de 65 ans a été démontrée, mais la durée de protection est plus courte que pour la diphtérie et le tétanos.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

12.1.3.5. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (nourrisson et enfant)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis* et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, *voir 12.1.2.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, *voir 12.1.2.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche chez les enfants de moins de 13 ans, des vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes sont utilisés. Chez les adolescents de plus de 13 ans et les adultes, on utilise des vaccins contenant une quantité réduite d'antigènes, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel, car l'utilisation de doses élevées chez une personne possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Voir Avis CSS *8814 (2017)*, *8807 (2013)* et *9110 (2014)*. **Le vaccin dont il est question ici contient la quantité d'antigènes adaptée à la vaccination du nourrisson et de l'enfant de moins de 13 ans.**
- Distribution (communautés) [situation au 01/10/2025].
  - Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.1.1.*, *12.1.2.1.*, *12.1.2.2.* et *12.1.2.3.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
  - Primovaccination des nourrissons.
  - Vaccination de rappel des enfants de moins de 13 ans.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [*voir Folia de juillet 2012*].

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

12.1.3.6. Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, *voir 12.1.2.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, *voir 12.1.2.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche chez les enfants de moins de 13 ans, des vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes sont utilisés. Chez les adolescents de plus de 13 ans et les adultes, on utilise des vaccins contenant une quantité réduite d'antigènes, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel, car l'utilisation de doses élevées chez une personne possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Voir Avis CSS *8814 (2017)*, *8807 (2013)* et *9110 (2014)*. Le vaccin dont il est question ici contient la quantité d'antigènes adaptée à la vaccination de l'adolescent de plus de 13 ans et de l'adulte.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.1.1.*, *12.1.2.1.* et *12.1.2.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la polio:
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 6 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

12.1.3.7. Vaccin hexavalent (nourrisson)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis*, d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine, d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, *voir 12.1.2.1.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, *voir 12.1.2.2.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, *voir 12.1.2.3.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre Hib, *voir 12.1.2.4.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, *voir 12.1.1.7.*.
- Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche chez les enfants de moins de 13 ans, des vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes sont utilisés. Chez les adolescents de plus de 13 ans et les adultes, on utilise des vaccins contenant une quantité réduite d'antigènes, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel, car l'utilisation de doses élevées chez une personne possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Voir Avis CSS *8814 (2017)*, *8807 (2013)* et *9110 (2014)*. **Le vaccin dont il est question ici contient la quantité d'antigènes adaptée à la vaccination du nourrisson et de l'enfant de moins de 13 ans.**
- Distribution (communautés) [situation au 01/10/2025].
  - Vaxelis® est mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*
  - Hexyon® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. et 12.1.1.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et

les infections invasives par Hib:
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants.

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

12.1.3.8. Vaccin combiné hépatite A + hépatite B

Vaccin combiné à base du virus de l'hépatite A inactivé et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.
Le vaccin combiné pédiatrique n'est plus commercialisé depuis juillet 2025.

Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite A, *voir 12.1.1.6.*.
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, *voir 12.1.1.7.*.
- Ce vaccin offre un intérêt pour les personnes exposées à un risque de contamination à la fois par le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B (entre autres certains groupes professionnels, certains voyageurs).
- Ce vaccin combiné n'est pas adapté pour la vaccination après un contact avec un patient atteint d'hépatite A (prophylaxie post-exposition): il contient une dose trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.
- Remboursement (situation au 01/10/2025):
  - Le vaccin est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [*voir www.fedris.be*; terme de recherche: "remboursement des vaccins"].
  - Le vaccin n'est pas remboursé par l'INAMI.
- Voyages: lorsque la protection contre l'hépatite A et l'hépatite B est indiquée. Si le vaccin combiné est utilisé, au moins 2 doses sont nécessaires avant le départ, car ce vaccin ne contient que la moitié de la dose d'antigène du virus de l'hépatite A [*voir 12.1.1.6.*, *12.1.1.7.*, *Wanda for doctors* (*Hepatitis A* et *Hepatitis B*), et *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- *Voir 12.1.1.6.* et *12.1.1.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans (**Twinrix** Adult®) et chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 15 ans (**Twinrix** Paediatric®).

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir 12.1.* > *rubrique "Précautions particulières"* > Allergies et vaccinations).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Pour en savoir plus sur les intervalles à respecter entre différents vaccins ou après l'administration d'immunoglobulines, *voir 12.1.*.

Précautions particulières

- Pour plus d'informations sur la manière de conserver les vaccins, ou pour lire les rubriques « Allergies et la vaccination » et « Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination », *voir 12.1.*.

Administration et posologie

- Adultes et enfants: schéma 0-1-6 mois, c.-à-d. deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose après 6 mois.
- Dans le cadre d'un voyage: pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ.
- Chez les enfants de 1 à 15 ans, on utilise la forme pédiatrique. La forme pédiatrique (0,5 ml) n'est plus commercialisée depuis juillet 2025. Comme alternative, des vaccins pédiatriques contre l'hépatite A et l'hépatite B sont disponibles séparément.
- Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est administré de préférence par voie intramusculaire. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ⩾ 23 ou diamètre ⩽ 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

12.1.3.9. Vaccins antibactériens divers

L'utilisation de ces produits ne repose pas sur des études cliniques de qualité.

12.2. Immunoglobulines

Ces immunoglobulines, préparées à partir de plasma humain, contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG), les anticorps les plus réactifs. Elles contiennent aussi des IgA, des IgM et d'autres protéines plasmatiques, en petites quantités.
Les *immunoglobulines humaines polyvalentes*, appelées aussi immunoglobulines humaines normales, contiennent des anticorps antiviraux et antibactériens en quantités variables, ainsi que des antitoxines tétaniques et diphtériques.
Les *immunoglobulines humaines spécifiques*, appelées aussi immunoglobulines hyperimmunes, sont préparées à partir du plasma de patients convalescents ou de sujets récemment immunisés par la vaccination.

12.2.1. Immunoglobulines polyvalentes

En raison d'une pénurie de plasma, la disponibilité des immunoglobulines est limitée. L'AFMPS a émis des recommandations afin de limiter les conséquences de cette pénurie: voir *Bon à Savoir de mai 2019*, et voir *recommandations de l'AFMPS* (mise à jour du 21/12/2021) et *Folia de mai 2022*.

Positionnement

- L'effet protecteur des immunoglobulines ne persiste que quelques mois, parfois quelques semaines seulement.[56]
- La prévention en post-exposition de l'hépatite A peut reposer sur la vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines.[57] Les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A n'étant plus disponibles en Belgique, seule la vaccination (*voir 12.1.1.6.*) est recommandée (voir *Wanda for doctors*, *Recommandations Wallonie-Bruxelles*, *Recommandations en Flandre*, *Avis CSS 8815*). En présence d'une maladie hépatique pré-existante, le risque d'hépatite A fulminante augmente et certains guidelines préconisent alors l'administration d'immunoglobulines spécifiques (voir *Recommandations en Flandre*).[57] Celles-ci devront toutefois être importées de l'étranger [*voir Intro.2.11.15.*].

Indications (synthèse du RCP)

Les RCP doivent être consultés pour les indications spécifiques de chaque spécialité. Les indications principales sont:

- Agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies sévères.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Syndrome de Guillain-Barré et maladie de Kawasaki.
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).
- Prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents à risque chez qui l'immunisation active est contre-indiquée ou déconseillée.

Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

Effets indésirables

- Douleur au site d'injection.
- Réactions anaphylactiques, surtout chez les malades immunodéprimés: rare.

Interactions

- L'injection d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants. Il peut être souhaitable, dans ce cas, de différer la vaccination.

Administration et posologie

- La posologie des immunoglobulines est à adapter en fonction du taux d'anticorps du patient, de l'indication et du poids corporel.

12.2.2. Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B

Positionnement

- Les spécialités disponibles en Belgique ont pour seule indication dans le RCP la prévention d'une réinfection dans le cadre d'une transplantation hépatique pour insuffisance hépatique secondaire à une hépatite B.
- Les deux indications mentionnées ci-dessous sont plus courantes mais ne figurent pas parmi les

indications du RCP des immunoglobulines disponibles. Pour ces indications, il est nécessaire d'importer les spécialités de l'étranger [*voir Intro.2.11.15.*]. A l'étranger, certaines spécialités sont autorisées dans ces indications.

- En cas de contact avec l'antigène HBs chez une personne non vaccinée (notamment **piqûres accidentelles**): les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B doivent être administrées par voie intramusculaire dès que possible (dans les 48 heures, et de préférence dans les 24 heures). L'efficacité de l'administration des IgHB étant inconnue si celle-ci a lieu plus de 7 jours après l'exposition, le CSS ne recommande pas d'administrer les IgHB passé ce délai (*Avis CSS 8429*). La nécessité d'administrer des immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B après une piqûre accidentelle dépend du statut vaccinal de la victime et du statut Ag HBs du patient source (*Avis CSS 8429*).
- Chez les nouveau-nés de mère positive pour l'antigène HBs: l'administration aux nouveau-nés d'immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance, simultanément au vaccin contre l'hépatite B (à des sites différents), permet de prévenir la transmission mère-enfant (*voir 12.1.1.7.*).[58] Dans cette indication, la spécialité importée peut être remboursée sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- Hepacaf®: Prévention d'une réinfection du greffon hépatique par l'hépatite B chez des patients HBsAg-positifs (thérapie adjuvante en cas de transplantation du foie).
- Zutectra®: Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

Effets indésirables

- Peu fréquent: frissons, fièvre, céphalées, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie et douleurs lombaires modérées.
- Rare: chute soudaine de la pression artérielle et choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Interactions

- Interférence avec les tests sérologiques.

Grossesse et allaitement

- Les immunoglobulines peuvent être utilisées sans risque pendant la grossesse.
- Les immunoglobulines peuvent probablement être utilisées sans risque pendant l'allaitement.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination dans le cadre d'une transplantation d'organe: voir *l'Avis 9158 du CSS* et le RCP.

12.2.3. Immunoglobulines spécifiques contre la rage

En Belgique, les immunoglobulines antirabiques humaines (HRIG) sont seulement disponibles auprès de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT). L'IMT peut être consulté par téléphone: cliquez *ici* pour obtenir les coordonnées pendant et en dehors des heures de bureau. Pour plus d'informations: voir *Wanda for doctors* et *Folia de novembre 2017*].

Pour le vaccin contre la rage, *voir 12.1.1.8.*

12.2.4. Immunoglobulines spécifiques contre le tétanos

Positionnement

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande ces immunoglobulines en prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez des personnes non immunisées ou ayant un statut immunitaire incertain (*Avis CSS 8819*). Une immunisation active avec l'anatoxine tétanique doit être administrée simultanément (*voir Tableau 12c. dans 12.1.2.1.*).
- L'administration de ces immunoglobulines en cas de tétanos déclaré permet de neutraliser la toxine tétanique, ce qui réduit la durée et la gravité de la maladie.[59]
- Il n'existe plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques spécifiques en Belgique. Elle peut être importée de l'étranger par le pharmacien sur présentation d'une prescription nominative et d'une déclaration du médecin [*voir Intro.2.11.15.*]. Les immunoglobulines antitétaniques sont également disponibles dans les services d'urgence des hôpitaux.

Effets indésirables

- Rare: réactions allergiques (notamment hypotension, dyspnée, réactions cutanées, choc anaphylactique).
- Frissons, fièvre, céphalées, malaise, nausées, vomissements, arthralgie, douleurs lombaires modérées.
- Réactions cardiovasculaires, en particulier en cas d'administration intravasculaire accidentelle.
- Réactions au site d'injection (douleur, sensibilité et gonflement).

12.2.5. Immunoglobulines spécifiques anti-CMV

Indications (synthèse du RCP)

- Prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

Effets indésirables

- Les effets indésirables suivants ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales, par ordre décroissant de fréquence:
  - Frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, faible tension artérielle et lombalgies modérées.
  - Réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B ou AB et (rarement) anémie hémolytique nécessitant une transfusion.
  - Rare: chute brutale de la tension artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucune réaction d'hypersensibilité au cours d'une administration antérieure.
  - Rare: réactions cutanées transitoires (incluant lupus érythémateux cutané, de fréquence indéterminée).
  - Très rare: réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.
  - Cas de méningite aseptique réversible.
  - Cas d'augmentation des taux sériques de créatinine et/ou survenue d'une insuffisance rénale aiguë.
  - Cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel.

Interactions

- Éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse, en raison d'un risque accru d'insuffisance rénale due à divers facteurs tels que des troubles électrolytiques et une hydratation insuffisante.

- Interférence avec les tests sérologiques.

Grossesse et allaitement

- Les immunoglobulines peuvent être utilisées sans risque pendant la grossesse.
- Les immunoglobulines peuvent probablement être utilisées sans risque pendant l'allaitement.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination dans le cadre d'une transplantation d'organe: voir *l'Avis 9158 du CSS* et le RCP.

12.2.6. Immunoglobulines anti-D

Les immunoglobulines anti-D sont des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène Rhésus D des érythrocytes humains. Elles sont extraites du plasma de donneurs Rhésus D (Rh D) négatifs immunisés.

Positionnement

- Les immunoglobulines anti-D sont utilisées pour prévenir la production d'anticorps anti-Rh D chez les femmes Rhésus D-négatives ayant un enfant Rhésus D-positif. L'objectif est de protéger, en cas de grossesse ultérieure, l'enfant Rhésus positif d'une anémie hémolytique et des complications qui y sont liées; une telle administration préventive assure une protection presque totale.[60]
- Les immunoglobulines anti-D ont également une indication chez les femmes Rh négatives non enceintes qui peuvent encore le devenir et ont reçu par erreur une transfusion de sang Rh positif.[61]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatives, en prophylaxie anténatale et postnatale.
- Traitement de femmes Rh(D) négatives susceptibles de devenir enceintes après une transfusion incompatible de sang ou d'autres produits contenant des globules rouges Rh(D) positifs, p. ex. concentré plaquettaire.

Effets indésirables

- Légère réaction locale.
- Fièvre: rare.

Administration et posologie

- Prophylaxie anténatale:
  - Prophylaxie anténatale programmée: 1 dose après 28-30 semaines de grossesse ou 2 doses (semaine 28 et semaine 34).
  - Prophylaxie anténatale après des complications de la grossesse: 1 dose dès que possible et dans les 72 heures et si nécessaire, toutes les 6 à 12 semaines pendant la grossesse
- Prophylaxie postnatale: administrer le produit à la mère dès que possible (dans les 72 heures) après l'accouchement. La dose postnatale doit être administrée même si une prophylaxie anténatale a déjà été administrée.
- Après une transfusion de sang Rh D-positif à une femme Rh D-négative: voir RCP.

12.3. Immunomodulateurs

Sont discutés ici:

- les immunosuppresseurs en cas de transplantation
- les médicaments des maladies immunitaires chroniques.

12.3.1. Immunosuppresseurs en cas de transplantation

Sont discutés ici:

- immunoglobulines antilymphocytes
- agents antiprolifératifs : azathioprine, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique
- basiliximab
- imlifidase
- inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine et tacrolimus
- inhibiteurs de mTOR: évérolimus et sirolimus

Les corticostéroïdes (*voir 5.5.*) sont aussi utilisés dans le cadre de l'immunosuppression. Beaucoup de substances antitumorales (*voir 13. Médicaments antitumoraux*) ont un effet immunosuppresseur, mais leurs effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur utilisation en dehors de l'oncologie (à l'exception du méthotrexate et de certains agents biologiques).

Positionnement

- **Les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Utilisation dans la transplantation de tissus ou d'organes
  - Le but de l'immunosuppression est d'empêcher ou de freiner les réactions de rejet (*host versus graft disease*) ou les réactions du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*).
  - Dans la phase initiale après la transplantation d'un organe, l'accent est mis sur une immunosuppression intensive afin de prévenir le rejet aigu. Des immunosuppresseurs sont utilisés à fortes doses, parfois complétés temporairement par un traitement d'induction (par exemple avec des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou du basiliximab).[62]
  - Le traitement d'entretien après une transplantation d'organe repose sur une bi- ou trithérapie associant des immunosuppresseurs ayant des mécanismes d'actions différents (*voir Folia de juin 2023*). La bi- ou trithérapie comporte souvent un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), un agent antiprolifératif (acide mycophénolique ou azathioprine), et généralement aussi des corticostéroïdes. Un inhibiteur de mTOR (évérolimus, sirolimus) peut être utilisé comme alternative.[63]
  - Le ruxolitinib a pour indication dans le RCP le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte. Ce médicament est discuté en *13.2.3.13.*.
- Autres indications mentionnées dans le RCP
  - Azathioprine, ciclosporine et acide mycophénolique: maladies immunitaires chroniques.

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes (comprenant aussi des infections causées par la réactivation d'une infection virale latente telle que l'hépatite B, l'hépatite C, la néphropathie à virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due au virus JC).
- Risque accru de cancer (surtout cancers lymphoprolifératifs et cancers de la peau).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Les immunosuppresseurs sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement. Pour certains immunosuppresseurs (surtout l'azathioprine et la ciclosporine), des données cliniques indiquent que les bénéfices du traitement chez la mère l'emportent sur le risque limité pour l'enfant.
  - Risque théorique de tératogénicité lorsque le partenaire de la femme est traité par un

immunosuppresseur. **Ce risque concerne probablement l'acide mycophénolique.**

- Allaitement: l'utilisation d'immunoglobulines antilymphocytaires, de ciclosporine, d'acide mycophénolique, d'évérolimus et de sirolimus pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant.

Précautions particulières

- Le traitement immunosuppresseur au long cours instauré après une transplantation d'organe expose le patient à un plus grand risque de cancer de la peau. Il est recommandé de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
  - La vaccination des patients immunodéficients est abordée dans l'*avis 9158 du CSS (2019)*. Les points d'attention de cet avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. La vaccination contre l'herpès zoster est abordée dans un avis plus récent (*Avis 9684, 2022*) (*voir aussi 12.1.1.10.*). Il est recommandé de consulter le spécialiste.
  - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.
  - **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants (*Avis CSS 9158*).
  - Dans son *avis 9684*, le CSS recommande la vaccination contre l'herpès zoster pour les patients immunodéprimés, y compris ceux sous traitement immunosuppresseur âgés de ⩾ 16 ans et également les patients sous traitement par anti-JAK. Shingrix® est remboursé chez quelques groupes à risque spécifiques (en catégorie b, cliquez sur le symbole au niveau de la spécialité pour plus d'infos).

12.3.1.1. Immunoglobulines antilymphocytes

Ces immunoglobulines sont obtenues à partir de lapins immunisés par des lymphocytes humains.

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Grafalon®:
  - Prophylaxie et traitement des crises de rejet après une transplantation d'organes et de tissus.
  - Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les adultes après une greffe de cellules souches allogènes.
- Thymoglobuline®:
  - Immunosuppression en transplantation:
    - Prévention et traitement des réactions de rejet de greffe.
    - Traitement des réactions aiguës du greffon contre l'hôte.
  - Traitement des aplasies médullaires graves à composantes auto-immunitaires.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.
- Thrombopénie sévère.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.

- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Syndrome de libération des cytokines (réaction fébrile, nausées, tachycardie).
- Troubles hématologiques (thrombopénie, leucopénie et anémie).
- Réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (rare).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Les RCP ne recommandent pas l'utilisation des immunoglobulines antilymphocytes pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.
- Les données d'utilisation des immunoglobulines antilymphocytes pendant l'allaitement sont limitées (pas ou peu d'informations). On ignore si ces préparations sont excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement (RCP).

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.2. Azathioprine

L'azathioprine est dérivée de la 6-mercaptopurine et agit comme un antagoniste des purines.

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- L'azathioprine a aussi pour indication dans son RCP le traitement de certaines maladies auto-immunes.

Indications (synthèse du RCP)

- L'azathioprine est utilisée comme immunosuppresseur dans les indications suivantes:
  - Transplantation d'organe.
  - Maladies auto-immunes telles que polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, hépatite auto-immune.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la mercaptopurine.
- Activité thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) très faible ou absente.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Toxicité hématologique: leucopénie, thrombocytopénie (voir *rubrique "Précautions particulières"*).
- Augmentation possible du risque de syndrome d'activation macrophagique.
- Rare: hépatotoxicité, cholestase, pancréatite, colite, diverticulite.

Grossesse et allaitement

- Pas d'indices d'un effet tératogène. Déconseillé durant le 3e trimestre de la grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.
- Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi

pendant la grossesse.

Interactions

- L'administration d'azathioprine peut réduire le besoin de corticostéroïdes dans certaines maladies auto-immunes (effet d'épargne des stéroïdes).
- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Ralentissement du métabolisme de l'azathioprine avec toxicité hématologique accrue en cas d'association à des inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat).
- Le lait et les produits laitiers contiennent de la xanthine oxydase qui peut provoquer une interaction pharmacocinétique avec l'azathioprine (diminution des concentrations plasmatiques). Les comprimés ne doivent pas être administrés dans l'heure qui précède ou dans les 3 heures qui suivent la consommation de lait ou de produits laitiers.

Précautions particulières

- Le dosage de l'enzyme thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) est conseillé avant de débuter le traitement, en raison du risque accru de thrombopénie en cas de déficit en TPMT.
- Un suivi strict de la formule sanguine s'impose.
- Avant le traitement, il est fortement recommandé de vacciner les patients non protégés contre le zona (*voir 12.1.1.10.*) (ne fait pas partie des critères de remboursement). Les patients non protégés doivent éviter tout contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de zona.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.3. Basiliximab

Le basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (antigène CD25) sur les lymphocytes T activés.

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention du rejet aigu après transplantation rénale chez l'adulte et chez l'enfant.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer.
- Anémie, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, augmentation de la créatinine, hypophosphatémie.
- Troubles gastro-intestinaux, hypertension, œdème périphérique.
- Rare: réactions allergiques sévères.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du basiliximab pendant la grossesse ou l'allaitement (pas ou peu informations).

- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.4. Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la calcineurine.
Les inhibiteurs de la calcineurine, pimécrolimus (uniquement utilisé par voie topique) et tacrolimus à usage topique sont abordés dans le chapitre *15.12.*. La voclosporine, un inhibiteur de la calcineurine, a l'indication néphrite lupique dans le RCP et est abordée dans la rubrique *12.3.2.7.10.*.

12.3.1.4.1. Ciclosporine

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- La forme orale de la ciclosporine est également indiquée dans le RCP pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, sur la base d'études cliniques.[64]

Indications (synthèse du RCP)

- Indications dans la greffe (pour les formes orales (capsules et solution buvable) et la forme intraveineuse):
  - Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides.
  - Traitement du rejet cellulaire.
  - Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches.
  - Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.
- Indications "hors greffes" (pour la forme orale):
  - Certaines formes sévères d'uvéite.
  - Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives.
  - Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
  - Formes sévères de psoriasis.
  - Dermatite atopique sévère.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Insuffisance rénale, sauf en cas de syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale légère à modérée.
- Photothérapie par UVB ou PUVA-thérapie pour un psoriasis.
- En cas d'usage en présence d'un syndrome néphrotique, d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis: hypertension non contrôlée, infections non contrôlées, pathologies malignes.

Effets indésirables

- **La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau) et des cas de fibroadénomes.
- Troubles hématologiques (surtout leucopénie), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie.
- Néphrotoxicité, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypomagnésémie.

- Hypertension, hirsutisme, hypertrichose, acné, myalgies, crampes musculaires.
- Troubles gastro-intestinaux (y compris ulcère gastrique), hyperplasie gingivale.
- Effets neurologiques dont convulsions, paresthésies et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Rare: microangiopathie thrombotique.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse expose à un risque accru d'infection (surtout infection à CMV) chez le nouveau-né. L'utilisation peut être justifiée si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour l'enfant.
- Allaitement: la ciclosporine est probablement compatible avec l'allaitement, moyennant une surveillance adéquate. Il est recommandé de consulter le spécialiste.

Interactions

- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des AINS ou à d'autres médicaments néphrotoxiques.
- Risque accru de toxicité musculaire provoquée par les statines.
- La ciclosporine est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur puissant de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan par inhibition des protéines de transport OATP1B1 et OATP1B3.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

Précautions particulières

- Les concentrations de ciclosporine dans le sang total doivent être surveillées.
- Contrôle régulier de la kaliémie (*voir Intro.6.2.7.*), de la magnésémie, de la fonction hépatique et de la fonction rénale.
- La tension artérielle doit être contrôlée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.4.2. Tacrolimus

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- Le tacrolimus est également disponible à usage cutané dans la dermatite atopique (*voir 15.12.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention du rejet du greffon chez les patients receveurs d'une allogreffe hépatique, rénale ou cardiaque (Advagraf® et Dailiport® uniquement dans la transplantation hépatique et rénale).
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux macrolides.
- Dailiport®: aussi allergie à l'arachide ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **Le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux (y compris ulcération et perforation), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Réactions cutanées (p.ex. démangeaisons, éruption cutanée, alopécie) et rarement nécrolyse épidermique toxique.
- Dyspnée, maladies du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural.
- Douleurs (articulations, dos, extrémités), crampes musculaires.
- Hypertension, hémorragies, thromboembolie veineuse, maladie vasculaire périphérique, effets cardiaques (surtout tachycardie et coronaropathies ischémiques); rare: microangiopathie thrombotique.
- Néphrotoxicité; troubles électrolytiques, en particulier hyperkaliémie et aussi perte de magnésium et de calcium.
- Effets neurologiques: p.ex. neuropathie périphérique, convulsions et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; troubles psychiques (p.ex. insomnie, anxiété, dépression, hallucinations); acouphènes.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement. Il est recommandé de consulter le spécialiste.

Interactions

- Le tacrolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association avec d'autres agents néphrotoxiques.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

Précautions particulières

- *Voir 12.3.1.*, et RCP.
- Les formulations à libération immédiate et les formulations à libération prolongée ne sont **pas interchangeables**. Des erreurs de médication ont déjà conduit à un rejet du greffon.
- Les concentrations de tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Pendant la période post-transplantation immédiate: surveillance régulière des paramètres suivants notamment: pression artérielle, ECG, contrôle sanguin (glycémie, kaliémie (*voir Intro.6.2.7.*), fonction rénale, virus d'Epstein-Barr, ...), bilan neurologique et visuel.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.5. Imlifidase

L'imlifidase est une enzyme qui agit en clivant sélectivement les IgG, permettant ainsi une transplantation.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale.

Contre-indications

- Infection active.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Effets indésirables

- Risque accru d'infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- Elévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- La grossesse est une contre-indication à la transplantation rénale.

Interactions

- Un intervalle de temps est recommandé entre l'administration de l'imlifidase et les médicaments à base d'IgG humaines ou de lapin (voir RCP).

Précautions particulières

- Une prophylaxie des infections est nécessaire avant la transplantation rénale. Si la transplantation n'a pas lieu après le traitement par l'imlifidase, des antibiotiques oraux prophylactiques contre les pathogènes respiratoires doivent encore être administrés pendant 4 semaines.
- Après un traitement par l'imlifidase, la protection vaccinale peut être réduite jusqu'à 4 semaines.

12.3.1.6. Inhibiteurs de mTOR

L'évérolimus et le sirolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la mTOR.

12.3.1.6.1. Évérolimus

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- À fortes doses, l'évérolimus est également utilisé en oncologie: *voir 13.2.3.10.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque (en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes).
- Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une greffe de foie (en association avec du tacrolimus et des corticoïdes).

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **L'évérolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).

- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles de la fonction hépatique, hyperlipidémie, diabète.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, thromboembolie veineuse, épistaxis.
- Angiœdème (surtout en cas d'association avec un IECA), acné, éruption cutanée.
- Myalgies, arthralgies, insomnie, anxiété, troubles de l'érection, troubles du cycle menstruel.
- Œdème périphérique, perturbation de la cicatrisation, possibilité d'ostéonécrose de la mâchoire.
- Selon l'organe transplanté (voir RCP), également fréquents : thrombopénie, épanchement péricardique, lymphocèle, épanchement pleural, toux, dyspnée, protéinurie, nécrose tubulaire rénale.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'évérolimus pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Le RCP déconseille l'utilisation de l'évérolimus pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.
- Il est conseillé d'utiliser une contraception pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.
- L'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Interactions

- Risque accru d'angiœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

Précautions particulières

- Les concentrations d'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées (prélèvement dans un tube EDTA; ne pas centrifuger).
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.6.2. Sirolimus

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- À fortes doses, le sirolimus est également utilisé en oncologie (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.
- Traitement de certaines formes de lymphangioléiomyomatose sporadique.

Contre-indications

- Allergie aux arachides ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **Le sirolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. néphropathie à virus BK et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Troubles gastro-intestinaux, pancréatite, stomatite, ascite.
- Hypokaliémie, hypophosphatémie, élévation de la LDH, élévation de la créatininémie, protéinurie.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, lymphocèle, thromboembolie veineuse, tachycardie, épanchement péricardique.
- Pneumopathie interstitielle, épanchement pleural, épistaxis.
- Éruption cutanée, acné, arthralgie, ostéonécrose, troubles menstruels, kystes ovariens.
- Œdème, œdème périphérique, douleur, perturbation de la cicatrisation, réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du sirolimus pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Le RCP déconseille l'utilisation du sirolimus pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Il est conseillé d'utiliser une contraception pendant le traitement et jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- L'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Interactions

- Risque accru d'angiœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

Précautions particulières

- Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et une prophylaxie du cytomégalovirus est recommandée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.1.7. Acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme clé dans la synthèse de la guanosine. Cette inhibition a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T.

Positionnement

- *Voir 12.3.1.*
- L'acide mycophénolique est parfois utilisé *off-label* dans certaines formes très sévères de maladie auto-immune chez l'adulte.[65]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes. Myfortic® est uniquement indiqué dans la transplantation rénale.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **L'acide mycophénolique est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. hépatite B, hépatite C et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques: leucopénie, thrombopénie et anémie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles neurologiques (notamment convulsions, hypertonie et paresthésie).

Grossesse et allaitement

- L'acide mycophénolique est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- **L'acide mycophénolique a un effet tératogène, abortif et mutagène. En cas d'utilisation chez la femme, une contraception fiable (de préférence une double contraception) est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après son arrêt. Les hommes sous traitement par acide mycophénolique ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après son l'arrêt.**

Précautions particulières

- Deux tests de grossesse négatifs (à 8-10 jours d'intervalle) sont nécessaires avant de commencer le traitement (voir RCP).
- Prudence en présence de facteurs de risque d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Éviter l'utilisation chez les patients présentant un déficit héréditaire en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT).
- Le don de sang n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après. Le don de sperme n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2. Médicaments des maladies immunitaires chroniques

Sont discutés ici:

- Les inhibiteurs du TNF
- Les inhibiteurs de l'interleukine
- Les interférons
- Les immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques
- Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)
- Les inhibiteurs du complément

- Divers immunomodulateurs.

Les corticostéroïdes (*voir 5.5.*), le léflunomide (*voir 9.2.3.*), le méthotrexate (*voir 13.1.2.1.*), l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*), la ciclosporine (*voir 12.3.1.4.1.*), l'acide mycophénolique (*voir 12.3.1.7.*) et la pirfénidone (*voir 4.3.3.*) ont aussi un effet immunosuppresseur et sont parfois utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

Positionnement

- Les immunomodulateurs sont généralement utilisés dans les formes modérées à sévères de maladies immunitaires en cas d'échec des traitements classiques.
- Parmi les maladies immunitaires chroniques, on retrouve notamment la sclérose en plaques (*voir 10.14.*), certaines maladies inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7.*), certaines glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde (*voir 9.2.*), l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite, le lupus érythémateux, l'asthme (*voir 4.1.*), le psoriasis (*voir 15.8.*), la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée, la pelade, l'uvéite et la polypose naso-sinusienne.
- Beaucoup d'antitumoraux (*voir 13. Médicaments antitumoraux*) ont un effet immunosuppresseur mais leur effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur usage en dehors de l'oncologie.

Indications (synthèse du RCP)

- Chacun de ces produits ayant des indications très spécifiques, nous nous contentons d'en donner un aperçu dans la rubrique "Indications". Pour plus d'informations, nous vous renvoyons aux RCP.

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Grossesse et allaitement

- **L'innocuité de ces médicaments pendant la grossesse est généralement peu documentée. Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés à partir du 3e trimestre de la grossesse, pour d'autres il existe des données limitées mais rassurantes. Voir le RCP pour savoir pendant combien de temps la contraception doit être poursuivie après l'arrêt d'un médicament contre-indiqué.**
- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2e trimestre de la grossesse. Si ces médicaments sont utilisés pendant cette période, ils sont encore présents pendant un certain temps dans le plasma du nouveau-né, ce qui induit un risque d'immunosuppression. Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (pour l'infliximab, après l'âge de 1 an) [*voir Folia de mars 2021*].
- **Allaitement:** pour plusieurs médicaments, il existe peu ou pas de données sur l'innocuité chez l'humain (p.ex. les inhibiteurs des interleukines). Pour un certain nombre de médicaments, il est mentionné que des effets nocifs ne peuvent être exclus chez l'enfant exposé via le lait maternel (p.ex. tofacitinib, abatacept, aprémilast et tériflunomide).

Précautions particulières

- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
  - La vaccination des patients immunodéficients est abordée dans l'*avis 9158 du CSS (2019)*. Les points d'attention de cet avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. La vaccination contre l'herpès zoster est abordée dans un avis plus récent (*Avis 9684, 2022*) (*voir aussi 12.1.1.10.*). Il est recommandé de consulter le spécialiste.
  - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.
  - **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après

l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants (*Avis CSS 9158*).

- Dans son *avis 9684*, le CSS recommande la vaccination contre l'herpès zoster pour les patients immunodéprimés, y compris ceux sous traitement immunosuppresseur âgés de ⩾ 16 ans et également les patients sous traitement par anti-JAK. Shingrix® est remboursé chez quelques groupes à risque spécifiques (en catégorie b, cliquez sur le symbole au niveau de la spécialité pour plus d'infos).

12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF

L'adalimumab, le certolizumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab sont des inhibiteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*), une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires. Ils exercent un effet immunomodulateur prononcé.

Positionnement

- Concernant la polyarthrite rhumatoïde: *voir 9.2.* et *Folia d'octobre 2020*.
- Concernant les maladies inflammatoires de l'intestin: *voir 3.7.*.
- Concernant le psoriasis: *voir 15.8.*.
- Les inhibiteurs du TNF ne sont en principe utilisés que dans des affections évolutives graves après échec des traitements conventionnels (par le méthotrexate p. ex.), et souvent en association (p.ex. au méthotrexate).

Indications (synthèse du RCP)

- Adalimumab: certaines formes d'arthrite, d'uvéite, de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin; hidradénite suppurée.
- Certolizumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Etanercept: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Golimumab: certaines formes d'arthropathies et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Infliximab: certaines formes d'arthropathies, de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Vaccination par un vaccin vivant. L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.
- Infliximab (perf. 100 mg/2,5mL) et infliximab (perf. 350 mg/8,75ml) : intolérance héréditaire au fructose (en raison de la présence de sorbitol).

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation d'infections (p.ex. tuberculose, hépatite B).
- Outre le risque accru lié à la maladie sous-jacente, il existe un risque accru de cancers de la peau non-mélanome, et peut-être un risque légèrement accru de lymphomes, avec les inhibiteurs du TNF (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection en cas d'injection sous-cutanée.
- Réactions cutanées, notamment prurit et lésions psoriasiformes.
- Céphalées, vertiges, neuropathies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Affections psychiatriques.

- Réactions allergiques.
- Aggravation et apparition d'une insuffisance cardiaque sévère.
- Aggravation et peut-être déclenchement de poussées d'affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques.
- Troubles hématologiques parfois graves (dépression médullaire): très rare.
- Développement d'anticorps contre un inhibiteur du TNF. Ces anticorps anti-médicament ont été associés à une perte d'efficacité et à un risque accru de réactions à la perfusion et de réactions d'hypersensibilité.
- Développement d'auto-anticorps, rarement accompagné d'un syndrome de type lupus.
- Infliximab: aussi réactions à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques (pouvant aller jusqu'au choc) pendant ou quelques heures après la perfusion (fréquentes dans les premiers mois du traitement ou après réinstauration du traitement). Des réactions d'hypersensibilité tardives (3 à 12 jours après l'administration) peuvent survenir, surtout après réinstauration du traitement après plusieurs années.

Grossesse et allaitement

- Pendant la grossesse, l'utilisation des inhibiteurs du TNF a donné des résultats rassurants. C'est le cas pour l'adalimumab (premier trimestre), l'infliximab (premier trimestre), l'étanercept et le certolizumab. Le golimumab (au premier et au deuxième trimestre) semble également sûr, mais il a été moins étudié que les autres inhibiteurs du TNF. En raison d'un risque d'immunosuppression chez le nouveau-né exposé in utero à un inhibiteur du TNF pendant le troisième trimestre, un arrêt de traitement peut être envisagé avant le troisième trimestre si la maladie est en rémission et que le risque de rechute est faible.
- Les inhibiteurs du TNF sont probablement compatibles avec l'allaitement. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du golimumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.
- Il n'est pas recommandé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois. En cas de tuberculose active chez un patient traité par un inhibiteur du TNF, celui-ci doit être interrompu.
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est également recommandé avant d'initier le traitement.
- La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne; on préconise souvent 5 ans de rémission complète avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF; il est recommandé de consulter un oncologue.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Le RCP précise que le traitement par un inhibiteur du TNF doit être interrompu si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupoïde se développent chez un patient présentant des anticorps anti-ADN double-brin.
- Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Infliximab: surveillance vis-à-vis de réactions anaphylactiques suite à l'administration (un équipement de réanimation doit être disponible) et vis-à-vis de réactions d'hypersensibilité retardée, jusqu'à 12 jours après l'administration.

12.3.2.2. Inhibiteurs des interleukines

Les inhibiteurs des interleukines inhibent l'activité biologique de l'interleukine (IL) concernée, inhibant ainsi le processus inflammatoire.

Le basiliximab (dirigé contre l'IL-2) est discuté avec les immunosuppresseurs utilisés en transplantation (*voir 12.3.1.3.*).

12.3.2.2.1. Inhibiteurs de l'IL-1

Ce chapitre concerne l'anakinra et le canakinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Anakinra: certaines formes d'arthropathies, syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires, et forme grave de COVID-19.
- Canakinumab: certaines formes d'arthropathies et syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, rare: syndrome DRESS.
- Troubles hématologiques (par ex. neutropénie).
- Anakinra: aussi augmentation de la cholestérolémie; parfois réactions allergiques (allant jusqu'à l'anaphylaxie); des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés.
- Canakinumab: aussi diminution de la clairance de la créatinine, protéinurie, douleurs abdominales, vertiges, douleurs musculo-squelettiques, asthénie.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée, y compris pendant les 3 mois suivant l'arrêt du canakinumab.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- L'utilisation simultanée avec un inhibiteur du TNF est déconseillée (risque accru d'infections graves).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la

tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Les paramètres hématologiques doivent être régulièrement contrôlés.
- Attention aux facteurs déclenchants du syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still: symptômes d'infection ou aggravation de la maladie de Still.
- Attention au syndrome DRESS (en particulier dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique) (*voir Intro.6.2.6.*).
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Anakinra: surveillance des valeurs hépatiques au cours du premier mois, des cas d'atteinte hépatique ayant été rapportés.

12.3.2.2.2. Inhibiteurs de l'IL-4/IL-13

Ce chapitre concerne le dupilumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels et du manque de données sur la sécurité à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme, BPCO, dermatite atopique, polypose naso-sinusienne, prurigo nodulaire, oesophagite à éosinophiles et urticaire chronique spontanée.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections: conjonctivite et herpès buccal, surtout en cas de dermatite atopique.
- Réactions au site d'injection.
- Hyperéosinophilie (généralement transitoire).
- Arthralgie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite (allergique), mais aussi kératite et blépharite; rarement kératite ulcérative.
- Rare: réactions d'hypersensibilité (allant jusqu'à l'anaphylaxie, maximum 7 jours après l'injection).

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du dupilumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par dupilumab.
- Attention aux symptômes oculaires associés à une conjonctivite ou une kératite liée au dupilumab

(surtout chez les patients atteints de dermatite atopique). Un examen ophtalmologique est nécessaire si la conjonctivite ne disparaît pas après le traitement standard ou en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une kératite.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par le dupilumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Dans l'asthme: le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus, les exacerbations, les bronchospasmes ou l'état de mal asthmatique.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.2.3. Inhibiteurs de l'IL-5

Ce chapitre concerne le benralizumab, le mépolizumab et le reslizumab. Le benralizumab et le mépolizumab sont administrés par voie sous-cutanée. Le reslizumab est administré par voie intraveineuse.

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme et la BPCO, *voir 4.1.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels et du manque de données sur la sécurité à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme.
- Benralizumab: aussi granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique.
- Mépolizumab: aussi BPCO non contrôlée avec éosinophilie, polypose naso-sinusienne sévère, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactions à l'injection ou à la perfusion, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie).
- Benralizumab: aussi pharyngite.
- Mépolizumab: aussi infections (infection pulmonaire et- urinaire, pharyngite), douleurs abdominales, douleurs dorsales, eczéma.
- Reslizumab: aussi élévation des CPK.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs de l'IL-5.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après instauration d'un traitement par inhibiteur de l'IL-5. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Les inhibiteurs de l'IL-5 ne doivent pas être utilisés pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme. Conseiller au patient de prendre un avis médical si son asthme reste non contrôlé sous un inhibiteur de l'IL-5 ou si les symptômes s'aggravent.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.2.4. Inhibiteurs de l'IL-6

Ce chapitre concerne le sarilumab, le siltuximab et le tocilizumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Sarilumab: certaines formes d'arthropathies, polymyalgie rhumatismale.
- Siltuximab: maladie de Castleman.
- Tocilizumab: certaines formes d'arthropathies, forme grave de syndrome de libération des cytokines provoqué par une immunothérapie par cellules CAR-T, forme grave de COVID-19.

Contre-indications

- Infection active; à l'exception de la COVID-19 dans le cas du tocilizumab.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions liées à l'injection ou à la perfusion.
- Troubles hématologiques; troubles lipidiques; rare: perforation gastro-intestinale.
- Sarilumab: aussi troubles hépatiques.
- Siltuximab: aussi réactions anaphylactiques, hypertension, atteinte de la fonction rénale, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), éruptions cutanées, prurit, eczéma, arthralgie, douleurs aux extrémités, prise de poids, hyperuricémie.
- Tocilizumab: aussi troubles hépatiques, hypertension, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), conjonctivite, éruptions cutanées, prurit, urticaire, œdème périphérique, prise de poids, toux, dyspnée. Rare: anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, lésions hépatiques graves (y compris insuffisance hépatique aiguë) entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.

- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.
- Les données concernant l'utilisation du tocilizumab chez l'humain avant le 2e trimestre de la grossesse sont limitées, mais rassurantes.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Sarilumab, tocilizumab: un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Contrôle fréquent des paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques (voir RCP).
- Prudence en cas de risque accru de perforation gastro-intestinale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.2.5. Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23

Ce chapitre concerne l'ustékinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8.*
- En ce qui concerne la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, *voir 3.7.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de maladies intestinales, d'arthropathies et de psoriasis.
- Un ou plusieurs biosimilaires de ce médicament biologique sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, prurit.
- Rare: réactions graves d'hypersensibilité systémique, atteinte pulmonaire (les symptômes cliniques comprenant toux, dyspnée et infiltrats interstitiels après 1 à 3 doses, avec risque d'insuffisance respiratoire) et réactions cutanées graves (érythrodermie) chez les patients atteints de psoriasis.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 15 semaines après son arrêt.

- En cas d'exposition pendant la grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 12 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé), sauf si les taux sériques d'ustékinumab chez le nourrisson sont indétectables.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans le psoriasis: attention aux symptômes d'érythrodermie, qui peuvent être cliniquement difficiles à différencier des symptômes d'un psoriasis érythrodermique. Si une érythrodermie est suspectée, arrêter immédiatement l'ustékinumab.
- Le protège-aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (un dérivé du latex), pouvant provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.2.6. Inhibiteurs de l'IL-13

Ce chapitre concerne le tralokinumab et le lébrikizumab.

Positionnement

- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels et du manque de données sur la sécurité à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Dermatite atopique.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections (p.ex. conjonctivite).
- Réactions au point d'injection, éosinophilie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite, mais aussi kératite.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par tralokinumab.

- Si la conjonctivite ne disparaît pas après un traitement standard, un examen ophtalmologique doit être effectué.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.2.7. Inhibiteurs de l'IL-17

Ce chapitre concerne le bimékizumab, le brodalumab, l'ixékizumab et le sécukinumab.

Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Brodalumab: certaines formes de psoriasis.
- Bimékizumab, ixékizumab, sécukinumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Bimékizumab et sécukinumab: aussi hidradénite suppurée.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.
- Brodalumab: aussi maladie de Crohn active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, troubles gastro-intestinaux. Rarement réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie.
- Bimékizumab: aussi dermatite, eczéma et acné.
- Brodalumab: aussi douleurs musculo-squelettiques. Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés, mais un lien causal n'a pas été établi.
- Ixékizumab: aussi angiœdème, eczéma, rarement réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection).
- Sécukinumab: aussi urticaire, rhinorrhée, réactivation du virus de l'hépatite B, angiœdème et eczéma. Rarement dermatite exfoliative (dans le psoriasis) et vascularites d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le bimékizumab, jusqu'à 17 semaines après, pour le brodalumab, jusqu'à 12 semaines après, pour l'ixékizumab, jusqu'à 10 semaines après, et pour le sécukinumab, jusqu'à 20 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Surveiller étroitement les patients pour détecter tout nouveau cas ou exacerbation de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Brodalumab: aussi: attention à l'apparition de pensées ou comportements suicidaires.
- Sécukinumab: un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) avant l'instauration du traitement et une surveillance pendant le traitement sont recommandés ; en cas de réactivation, envisager l'arrêt du traitement.

12.3.2.2.8. Inhibiteurs de l'IL-23

Ce chapitre concerne le guselkumab, le mirikizumab, le risankizumab et le tildrakizumab.

Positionnement

- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8.*
- En ce qui concerne la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, *voir 3.7.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels et du manque de données sur la sécurité à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Guselkumab: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, certaines formes de psoriasis et d'arthropathies.
- Mirikizumab: rectocolite hémorragique et maladie de Crohn.
- Risankizumab: certaines formes de psoriasis, arthropathies, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactions au site d'injection, rare: réactions graves d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie).
- Guselkumab: aussi troubles hépatiques, diarrhée, arthralgie.
- Mirikizumab: aussi troubles hépatiques, arthralgie, rash.
- Risankizumab: aussi prurit, fatigue.
- Tildrakizumab: aussi troubles gastro-intestinaux, dorsalgies.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le guselkumab, jusqu'à 3 mois après, pour le mirikizumab jusqu'à 10 semaines après, pour le risankizumab, jusqu'à 21 semaines après, et pour le tildrakizumab, jusqu'à 17 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, comme pour les autres

médicaments biologiques, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Guselkumab et mirikizumab: aussi: contrôle fréquent des paramètres hépatiques.

12.3.2.2.9. Inhibiteurs de l'IL-31

Ce chapitre concerne le némolizumab.

Positionnement

- En ce qui concerne la dermatite atopique, *voir 15.4.* et *Folia de juillet 2026*.
- En ce qui concerne le prurigo nodulaire, *voir Folia de juillet 2026*.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels et du manque de données sur la sécurité à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Dermatite atopique et prurigo nodulaire.

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Réactions d'hypersensibilité légères (notamment urticaire et angiœdème).
- Réactions au site d'injection.
- Céphalées.
- Mycoses superficielles.
- Réactions eczémateuses.
- Exacerbation de l'asthme chez les patients présentant un asthme préexistant.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du némolizumab pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du némolizumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Des exacerbations de l'asthme ont été rapportées chez des patients atteints de prurigo nodulaire et souffrant d'asthme préexistant. La prudence est de mise chez les patients dont l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé.
- La sécurité de l'administration concomitante de vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec

d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: *voir 12.3.2.*, rubrique *"Précautions particulières"*.

12.3.2.3. Interférons

12.3.2.3.1. Interféron alfa

Ce chapitre aborde le peginterféron alfa-2a et le ropeginterféron alfa-2b. Les interférons alfa-2a et alfa-2b ne sont plus disponibles en Belgique.
Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

Positionnement

- Les interférons alfa sont utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique[66] (*voir 11.4.5.*), de l'hépatite C chronique[67] (*voir 11.4.6. et Folia de septembre 2014*), de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez) et de la thrombocythémie essentielle..

Indications (synthèse du RCP)

- Peginterféron alfa-2a: hépatite B chronique, hépatite C chronique, polycythémie vraie (maladie de Vaquez) et thrombocythémie essentielle.
- Ropeginterféron alfa-2b: polycythémie vraie (maladie de Vaquez).

Contre-indications

- Affections psychiatriques, cardiopathies sévères, insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique sévère.
- "À éviter" en cas de cirrhose hépatique selon le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*.
- Peginterféron alfa-2a: aussi enfants de moins de 3 ans (réactions à l'alcool benzylique).
- Ropeginterféron alfa-2b: aussi maladie thyroïdienne non contrôlée, maladie auto-immune, patients immunodéprimés à la suite d'une transplantation.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques, troubles hépatiques.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Syndrome grippal, fatigue, arthralgies, myalgies.
- Symptômes pulmonaires.
- Troubles gastro-intestinaux, anorexie, affections dentaires et parodontales.
- Troubles thyroïdiens, diabète.
- Troubles cardiaques (entre autres tachycardie, œdème périphérique, palpitations).
- Troubles psychiatriques (entre autres dépression, agitation).
- Neuropathies.
- Troubles oculaires, otalgie.
- Troubles dermatologiques: entre autres alopécie, dermatite, prurit.
- Impuissance.
- Rare: réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës.

Grossesse et allaitement

- Peginterféron alfa-2a en ropeginterféron alfa-2b: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque. Dans ce cas, il est recommandé de pratiquer un ECG avant d'instaurer le traitement.
- Les patients présentant un dysfonctionnement thyroïdien ou un diabète sucré non contrôlés ne doivent pas débuter des traitements par peginterférons alfa. Si ces troubles se développent pendant le traitement aux peginterférons alfa et qu'ils ne peuvent pas être contrôlés adéquatement, il faut cesser l'administration des peginterférons alfa.
- Un examen ophtalmologique doit être pratiqué avant d'initier le traitement, puis régulièrement chez les patients présentant des troubles ophtalmologiques préexistants.
- Prudence chez les patients présentant un psoriasis.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Peginterféron alfa-2a: aussi attention aux symptômes compatibles avec une affection auto-immune chez les patients prédisposés aux affections auto-immunes. Dans la mesure du possible, traiter les enfants après le pic de croissance pubertaire, car l'inhibition de la croissance et la perte de poids sont fréquentes. La réversibilité de cette inhibition est incertaine.

12.3.2.3.2. Interféron bêta

Sont abordés ici: l'interféron bêta-1a, le peginterféron bêta-1a et l'interféron bêta-1b.
Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

Positionnement

- Les interférons bêta-1a et bêta-1b diminuent la fréquence et la gravité des poussées chez certains patients atteints de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions; leur efficacité sur l'évolution à long terme n'a pas été démontrée (*voir 10.14.*).[68]

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Dépression sévère ou idées suicidaires.
- Pour l'interféron bêta-1b aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques; rare: microangiopathie thrombotique (parfois fatale).
- Hyperkaliémie et augmentation de l'urée; rare: syndrome néphrotique (même après plusieurs années de traitement).
- Syndrome pseudo-grippal.
- Éruptions cutanées, hypersudation, alopécie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, spasticité, hypoesthésie.
- Douleurs musculo-squelettiques.
- Troubles thyroïdiens.
- Troubles psychiatriques (dépression, insomnie).
- Hépatotoxicité.

- Réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Interféron bêta-1a et interféron bêta-1b: leur utilisation est probablement sûre pendant le premier trimestre. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Attention aux signes cliniques précoces de microangiopathie thrombotique: thrombocytopénie, hypertension de survenue récente, fièvre, symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et altération de la fonction rénale.
- Surveillance régulière des signes ou symptômes précoces de syndrome néphrotique, tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2.* rubrique *"Précautions particulières"*.

12.3.2.4. Immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques

Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.

Sont abordés ici: l'alemtuzumab, les anticorps monoclonaux anti-CD20, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, le natalizumab, les modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) et le tériflunomide.

Les interférons utilisés dans la SEP sont abordés au point *12.3.2.3.2.*

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Hypertension non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde.
- Coagulopathie, prise d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant.
- Autres maladies auto-immunes associées, en dehors de la SEP.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactivation de virus latents, pouvant induire une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du cytomégalovirus et du virus d'Epstein-Barr.
- Troubles hématologiques.
- Réactions liées à la perfusion, généralement 1-3 jours après la perfusion: accident vasculaire cérébral

hémorragique, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, thrombopénie et hémorragie alvéolaire pulmonaire.
- Pathologies auto-immunes: purpura thrombopénique immun, troubles thyroïdiens, néphropathie, hépatite, lymphohistiocytose hémophagocytaire (jusqu'à 4 ans après le traitement), pneumopathie (jusqu'à 1 mois après la perfusion), cholécystite (jusqu'à 2 mois après la perfusion).
- Réactions cardiovasculaires sévères (notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'alemtuzumab pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et durant les 4 mois qui suivent.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'alemtuzumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Chez les femmes: test de dépistage annuel du papillomavirus humain.
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est parfois recommandé avant instauration du traitement.
- Les patients non protégés doivent être vaccinés contre le zona avant le traitement.
- Les conseils alimentaires pour prévenir la listériose sont importants: éviter la viande crue, les produits laitiers non pasteurisés et le fromage à pâte molle.
- Surveiller les tests de laboratoire et les symptômes cliniques pour détecter l'apparition de nouvelles pathologies auto-immunes.
- **Informer le patient de la possibilité de réactions tardives et de complications (voir effets indésirables).**
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.4.2. Anticorps monoclonaux anti-CD20

L'ocrélizumab, l'ofatumumab et l'ublituximab sont des anticorps monoclonaux contre les lymphocytes B exprimant le CD-20. L'ocrélizumab et l'ublituximab sont administrés par voie intraveineuse et l'ofatumumab par voie sous-cutanée.
Le rituximab, également un anticorps dirigé contre l'antigène CD-20, est rapporté au point *13.2.1.*. Le positionnement dans l'arthrite est abordé au point *9.2.*

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection active (entre autres hépatite B).
- Déficit immunitaire sévère.
- Affection maligne évolutive.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et hépatite B.
- Réactions liées à la perfusion ou l'injection.
- Signal de colite immuno-médiée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
  - Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Ocrélizumab, jusqu'à 12 mois après; ofatumumab, jusqu'à 6 mois après et ublituximab, jusqu'à 4 mois après.
  - Vaccination des nourrissons nés de mères traitées par ofatumumab pendant la grossesse: une consultation entre le neurologue et le vaccinateur est nécessaire.
- Allaitement:
  - Ofatumumab et ocrélizumab: les données d'utilisation de ces préparations pendant l'allaitement sont limitées mais rassurantes (pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Ublituximab: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Tous les patients doivent subir un dépistage de l'hépatite B avant le traitement.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.4.3. Cladribine

La cladribine appartient à la famille des analogues de purines et inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN. Ce chapitre concerne la forme orale de la cladribine.

Positionnement

- La cladribine sous forme orale est utilisée dans la sclérose en plaques[68] [*voir 10.14.*].
- D'autres formes pharmaceutiques de cladribine et d'autres analogues des purines sont autorisés pour le traitement d'hémopathies malignes (*voir 13.1.2.2.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Immunodéficience, immunosuppression.
- Affection maligne évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (p.ex. herpès zoster).
- Possibilité d'un risque accru de cancer.
- Troubles hématologiques (lymphopénie), parfois hépatotoxicité.
- Réactions d'hypersensibilité.

- Éruptions cutanées, alopécie.

Grossesse et allaitement

- La cladribine est **contre-indiquée** pendant la grossesse.
- L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose de cladribine.
- Une contraception est indiquée chez les **femmes** pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Les **hommes** doivent utiliser un préservatif pendant leur traitement et jusqu'à 6 mois après.

Précautions particulières

- Avant d'instaurer le traitement: dépistage de la tuberculose et des hépatites B et C. Une IRM de référence doit également être réalisée, précise le RCP.
- Une vaccination contre le zona est recommandée avant le traitement chez les patients non immunisés.
- Toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement.
- Conseiller aux patients de respecter les recommandations de dépistage des cancers.
- La cladribine ne doit pas être instaurée dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin vivant. Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant pendant et après le traitement tant que la numération leucocytaire n'est pas revenue dans les limites de la normale.

12.3.2.4.4. Esters de l'acide fumarique

Le fumarate de diméthyle et le fumarate de tégomil sont des prodrogues du fumarate de monométhyle, qui possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.

Positionnement

- Pour le fumarate de diméthyle (Tecfidera® et génériques) et le fumarate de tégomil dans la sclérose en plaques: *voir 10.14.*. Ces deux substances sont métabolisées en fumarate de monométhyle ; on s'attend donc à ce qu'elles présentent un profil d'efficacité et de sécurité similaire.
- Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) peut être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte.[69] Sa place par rapport aux autres traitements n'est pas claire (*voir 15.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Le fumarate de diméthyle Tecfidera® et génériques, et fumarate de tégomil: certaines formes de sclérose en plaques.
- Le fumarate de diméthyle, Skilarence®: formes modérées à sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.

Contre-indications

- Fumarate de diméthyle Tecfidera® et génériques, et fumarate de tégomil (pour SEP):
  - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée.
- Fumarate de diméthyle Skilarence® (pour psoriasis):
  - Troubles gastro-intestinaux graves.
  - Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. herpès zoster et, rarement leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Flush cutané, bouffées vasomotrices, réactions cutanées, sensation de brûlure.
- Troubles gastro-intestinaux.

- Lymphopénie, leucopénie, troubles de la fonction hépatique.
- Troubles rénaux, y compris, rarement, le syndrome de Fanconi.
- Réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation des esters d'acide fumarique au cours du 1er trimestre est probablement sans danger. Le risque est inconnu en cas d'utilisation au cours des 2e et 3e trimestres.
- Allaitement:
  - L'utilisation pendant l'allaitement est probablement sans danger. Si l'on souhaite limiter davantage l'exposition du nourrisson, on peut envisager d'allaiter 2 à 3 heures après la prise.

Précautions particulières

- Contrôler la formule sanguine complète (en particulier les lymphocytes), ainsi que les fonctions hépatiques et rénales avant le traitement et régulièrement pendant celui-ci.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.4.5. Glatiramère

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui présente des similitudes avec la myéline.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections; troubles hépatiques.
- Réactions fréquentes au site d'injection et des incidents rares de lipoatrophie et nécrose cutanée.
- Réactions d'hypersensibilité (systémiques) sévères. Des réactions anaphylactiques, potentiellement mortelles, peuvent se produire, même des mois ou des années après le début du traitement.
- Rares cas de lésions hépatiques graves quelques jours ou quelques années après le début du traitement.

Grossesse et allaitement

- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- Les premiers symptômes de l'anaphylaxie peuvent ressembler à ceux d'une réaction post-injection, ce qui peut retarder leur reconnaissance.
- Prudence chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque préexistante (dans le cadre de symptômes cardiaques lors de réactions d'hypersensibilité).
- La surveillance de la fonction rénale est nécessaire selon le RCP en cas d'insuffisance rénale (risque théorique de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux).

12.3.2.4.6. Natalizumab

Le natalizumab, un anticorps monoclonal, se lie aux molécules d'adhésion (intégrines) des leucocytes et empêche ainsi la transmigration à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Le natalizumab pourrait aussi supprimer l'activité inflammatoire.

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés.
- Association avec d'autres traitements de fond.
- Pathologies malignes évolutives (à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires).

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques, risque accru d'infections, hépatotoxicité.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Le risque de LEMP semble augmenter avec la durée du traitement, notamment supérieure à 2 ans.
- Rares cas de nécrose rétinienne aiguë provoquée par les virus de groupe herpes.
- Troubles gastro-intestinaux, dyspnée, arthralgie, prurit, éruption cutanée, urticaire.
- Réactions liées à la perfusion; réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du natalizumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Du matériel destiné aux patients, contenant des informations importantes sur la sécurité concernant la LEMP, est disponible.
- En cas de symptômes de nécrose rétinienne aiguë, tels que baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaire, le patient doit être orienté vers un spécialiste.
- Attention aux symptômes de thrombocytopénie.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.4.7. Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P)

Ce chapitre concerne le fingolimod, l'ozanimod, le ponésimod et le siponimod.
L'étrasimod est discuté en *12.3.2.7.6.*

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.
- Pour le positionnement de l'ozanimod et l'étrasimod dans la rectocolite hémorragique, *voir 3.7.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.
- Ozanimod: aussi forme modérée à sévère de rectocolite hémorragique active.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infection active.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Pathologies malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Evénements cardiovasculaires sévères dans les 6 mois précédents (p.ex. infarctus, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque).
- Trouble de la conduction cardiaque (p.ex. bloc auriculo-ventriculaire); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Fingolimod: aussi trouble sévère du rythme cardiaque.
- Ponésimod: aussi insuffisance hépatique modérée (RCP).
- Siponimod: aussi allergie à l'arachide ou au soja; métaboliseurs lents pour le CYP2C9; antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancers (surtout cancers cutanés).
- Troubles hématologiques (surtout lymphopénie); troubles de la fonction hépatique.
- Œdème maculaire, œdème périphérique, convulsions.
- Hypertension; bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire en début de traitement; rare syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Fingolimod: aussi diarrhée, dépression, migraine, dyspnée, eczéma, alopécie, prurit, augmentation de la triglycéridémie, insuffisance hépatique aiguë.
- Ponésimod: aussi dépression, insomnie, anxiété, vertiges, hypoesthésie, migraine, dyspnée, dyspepsie, douleurs musculo-articulaires, élévation du cholestérol et de la CRP.
- Siponimod: aussi diarrhée, douleurs musculo-articulaires.
- Ozanimod, ponésimod et siponimod: aussi exploration fonctionnelle respiratoire anormale.

Grossesse et allaitement

- **L'utilisation pendant la grossesse est contre-indiquée en raison du risque tératogène possible.**
- Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Fingolimod: jusqu'à 2 mois après, ozanimod: jusqu'à 3 mois après, ponésimod: jusqu'à 1 semaine après, siponimod: jusqu'à 10 jours après.
- Allaitement: les données disponibles chez l'humain sont limitées. L'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

Interactions

- La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Ozanimod: éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) et de la MAO-B (monoamine oxydase de type B).
- Le siponimod est un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le risque

d'interactions dépend aussi du génotype CYP2C9 du patient (voir RCP).

Précautions particulières

- Paramètres à contrôler avant et/ou pendant le traitement: notamment génotypage du CYP2C9 (pour siponimod), test de grossesse, anticorps contre le virus de la varicelle, examen ophtalmologique, ECG, examen cutané, tension artérielle. Pour plus de détails, voir le RCP.
- À l'arrêt du traitement: risque d'exacerbation sévère de la SEP. La normalisation du nombre de lymphocytes peut prendre plusieurs semaines.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.4.8. Tériflunomide

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires, qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (*voir 9.2.3.*).

Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, *voir 10.14.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée, nausées).
- Hypertension, perte de cheveux, rare: réactions cutanées sévères.
- Neuropathie périphérique.
- Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).

Grossesse et allaitement

- **Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité.**
- **Une contraception fiable s'impose pendant le traitement, et jusqu'à 2 ans après son arrêt.**
- Avant même le désir de grossesse, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être inférieures à 0,02 mg/l, lors de 2 mesures consécutives avec un intervalle d'au moins 14 jours.
- **Le tériflunomide est également contre-indiqué pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Accélération de l'excrétion du tériflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.
- Le tériflunomide est un inducteur du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)

12.3.2.5.1. Inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK) sont abordés ici. Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués dans un grand éventail de processus cellulaires, notamment les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire.
La famille des enzymes JAK contient quatre membres: JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. La sélectivité variable des différents inhibiteurs de JAK a des conséquences tant sur leur efficacité que sur leur profil d'effets indésirables. Plusieurs inhibiteurs de JAK couramment utilisés ciblent le JAK1 et/ou le JAK2. L'inhibiteur sélectif de TYK2, le deucravacitinib, se distingue par un mécanisme d'action unique. Le ritlécitinib est un inhibiteur sélectif du JAK3 et des kinases de la famille TEC.

Positionnement

- Ces inhibiteurs de protéines kinases sont parfois utilisés pour le traitement de fond ciblé de l'arthrite chronique, en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond conventionnels (*voir 9.2.*), dans la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn (*voir 3.7.*), dans les formes modérées et sévères de dermatite atopique, dans la pelade (*voir Folia de décembre 2024* et dans le psoriasis (*voir 15.8.*).
- Dans le RCP il est recommandé de ne prescrire les inhibiteurs de JAK à certains patients que lorsqu'il n'existe pas d'alternatives appropriées (*voir aussi Folia de décembre 2022*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.
- Dans le RCP il est recommandé de ne prescrire les inhibiteurs de JAK à certains patients que lorsqu'il n'existe pas d'alternatives appropriées (*voir aussi Folia de décembre 2022*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.
- Les inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie et sont repris en *13.2.3.*. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK, est utilisé non seulement en oncologie, mais aussi dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

12.3.2.5.1.1. Inhibiteurs de JAK 1/2/3
L'abrocitinib, le filgotinib et l'upadacitinib inhibent principalement JAK1.
Le baricitinib cible principalement JAK1 et JAK2.
Le tofacitinib inhibe principalement JAK1 et JAK3, et dans une moindre mesure également JAK2.
Le ritlécitinib inhibe principalement JAK3 ainsi que des kinases de la famille TEC.

Indications (synthèse du RCP)

- Abrocitinib: dermatite atopique.
- Baricitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique et la pelade (alopecia areata).
- Filgotinib: certains types de polyarthrite rhumatoïde et rectocolite hémorragique.
- Ritlécitinib: pelade (alopecia areata).
- Tofacitinib: certains types d'arthrite et rectocolite hémorragique.
- Upadacitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, artérite à cellules géantes, pelade (alopecia areata) sévère et vitiligo non segmentaire.

Contre-indications

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.
- **Grossesse.**

- Ritlécitinib, tofacitinib et upadacitinib: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (surtout zona).
- Troubles lipidiques, élévation du taux de créatine kinase.
- Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytose).
- Troubles gastro-intestinaux, diverticulites avec risque de perforation, troubles hépatiques.
- Thrombo-embolie veineuse y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
- Risque accru d'événements cardiovasculaires graves (notamment infarctus du myocarde) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru d'infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru de cancers (notamment cancer du poumon et lymphome) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Ritlécitinib: aussi risque potentiel de neurotoxicité.
- Tofacitinib: aussi céphalées et hypertension.
- Upadacitinib: aussi toux.

Grossesse et allaitement

- Ces anti-JAK sont **contre-indiqués** pendant la grossesse.
- Selon le RCP, une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après le traitement pour le baricitinib et le filgotinib; et jusqu'à 4 semaines après le traitement pour l'abrocitinib, le tofacitinib, le ritlécitinib et l'upadacitinib.
- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

Interactions

- L'abrocitinib est un substrat des CYP2C19 et CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le ritlécitinib est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Prudence en présence de facteurs de risque de thromboembolie veineuse.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.5.1.2. Inhibiteurs de TYK2

Il s'agit ici de l'inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2 (TYK2), le deucravacitinib.

Indications (synthèse du RCP)

- Psoriasis en plaques modéré à sévère.

Contre-indications

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.

Effets indésirables

- Risque accru d'infections (surtout Infections des voies aériennes supérieures et infections par le virus de

l'herpès).
- Risque accru possible de cancer (y compris le lymphome et le cancer de la peau).
- Ulcères buccaux.
- Rash acnéiforme et folliculite.
- Elévation du taux de créatine kinase.
- Les événements cardiovasculaires graves des autres inhibiteurs de JAK n'ont pas été observés dans les études avec le deucravacitinib. La sécurité à long terme n'est pas encore claire.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans l'attente de données supplémentaires sur le risque de cancer lié au deucravacitinib, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2.* rubrique "*Précautions particulières*".

12.3.2.6. Inhibiteurs du complément

12.3.2.6.1. Inhibiteurs de C5

Indications (synthèse du RCP)

- Crovalimab
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).
- Eculizumab et ravulizumab
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
  - Syndrome hémolytique et urémique atypique.
  - Myasthénie grave généralisée (réfractaire) anti-AChR positive.
  - Forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyélite optique.
  - Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).
- Zilucoplan
  - Traitement en association chez les adultes atteints de myasthénie grave généralisée anti-AChR positive.

Contre-indications

- Infection à méningocoque; patients non vaccinés contre le méningocoque.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (notamment infections à méningocoque, infections à gonocoque disséminées, infections des voies aériennes supérieures).
- Troubles gastro-intestinaux.

- Réactions liées à l'injection ou à la perfusion.
- Arthralgie.
- Crovalimab: aussi réactions à complexes immuns de type III, éruption cutanée, asthénie.
- Eculizumab: aussi troubles hématologiques, hypertension, éruption cutanée, prurit, alopécie, troubles psychiques (surtout insomnie), myalgie.
- Ravulizumab: hypertension, éruption cutanée, prurit, urticaire, myalgie, asthénie.
- Zilucoplan: aussi morphée, augmentation de la lipase et de l'amylase.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement par l'éculizumab et jusqu'à 5 mois après la dernière dose, et pour le ravulizumab jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les soins prophylactiques comprennent notamment la vaccination contre les infections à méningocoque (ACWY et B) et, chez les patients de moins de 18 ans, contre *Haemophilus influenzae* et les infections à pneumocoque.
- La vaccination peut activer le système du complément et ainsi aggraver temporairement la maladie sous-jacente chez les patients traités par des inhibiteurs de C5. Une surveillance des symptômes de la maladie après la vaccination est recommandée.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Chez les inhibiteurs de C5 indiqués dans la HPN, une surveillance étroite des signes d'hémolyse intravasculaire sévère est requise après l'arrêt du traitement, avec une période de suivi d'au moins 8 à 16 semaines selon le RCP.
- Crovalimab: soyez attentif aux réactions d'hypersensibilité de type III durant les 30 premiers jours suivant le passage de l'éculizumab ou du ravulizumab au crovalimab (ou inversement). Ces réactions peuvent se manifester par des arthralgies et d'autres atteintes musculosquelettiques ou du tissu conjonctif, des éruptions cutanées et autres affections de la peau ou du tissu sous-cutané, de la fièvre, une asthénie/fatigue, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et une neuropathie axonale.

12.3.2.6.2. Inhibiteurs de C3

Le pegcétacoplan inhibe l'activation de C3 du système complément.

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Glomérulopathie à dépôts de C3.
- Glomérulonéphrite membranoprolifération à complexes immuns primitive.

Contre-indications

- Infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.
- Patients qui n'ont pas reçu à ce jour de vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
- Intolérance héréditaire au fructose.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires).
- Réactions liées à l'injection, réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie).
- Hémolyse.
- Hypokaliémie, augmentation des enzymes hépatiques.
- Hypertension, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, troubles rénaux, complication de la vaccination.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Vacciner contre le méningocoque (ACWY et B), pneumocoque et *Haemophilus influenzae* au moins 2 semaines avant le début du traitement.
- Surveillance régulière des signes d'apparition d'une hémolyse (entre autres, mesure des taux de LDH).
- Interférence possible avec les réactifs à base de silice utilisés pour les panels d'analyse de la coagulation, entraînant un allongement de aPTT.
- Contrôle régulier de la fonction rénale (accumulation de polyéthylène glycol).
- Lors de l'arrêt du pegcétacoplan, surveiller l'apparition de signes d'hémolyse pendant au moins 8 semaines après la dernière dose. Envisager une diminution progressive.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.6.3. Inhibiteurs du facteur B

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne avec anémie hémolytique.
- Glomérulopathie à dépôts de C3.

Contre-indications

- Infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B.
- Patients qui n'ont pas reçu à ce jour de vaccination contre le méningocoque et le pneumocoque, sauf si le risque lié au fait de retarder le traitement par l'iptacopan l'emporte sur le risque de développer une infection due à ces bactéries encapsulées.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections des voies respiratoires, infections urinaires).
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, arthralgies, urticaire.
- Thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'iptacopan pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'information disponible).

Interactions

- L'iptacopan est un substrat du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Vacciner contre le méningocoque, pneumocoque et Haemophilus influenzae de type B au moins 2 semaines avant le début du traitement.
- Surveillance régulière des signes d'apparition d'une hémolyse (entre autres, mesure des taux de LDH).
- Lors de l'arrêt de l'iptacopan, surveiller l'apparition de signes d'hémolyse pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.
- Selon le RCP, l'utilisation de l'iptacopan n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

12.3.2.7. Immunomodulateurs divers

12.3.2.7.1. Abatacept

L'abatacept inhibe l'activation des lymphocytes T et diminue ainsi entre autres la production de certaines cytokines.

Positionnement

- Concernant la polyarthrite rhumatoïde, *voir 9.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, psoriasique et juvénile.

Contre-indications

- Infection active.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Céphalées, nausées: fréquent.
- Réactions liées à la perfusion (p.ex. céphalées, vertiges, élévation de la pression artérielle).

Grossesse et allaitement

- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 14 semaines après son arrêt.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'abatacept pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Avant d'initier un traitement à l'abatacept, la tuberculose doit être exclue (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax); en présence d'une tuberculose, des antituberculeux doivent être instaurés avant le début du traitement par l'abatacept.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.2. Anifrolumab

L'anifrolumab est un antagoniste des récepteurs à l'interféron de type I.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement additionnel du lupus érythémateux systémique modéré à sévère.

Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Infections des voies respiratoires, zona.
- Augmentation possible du risque de cancer.
- Réactions liées à la perfusion (y compris anaphylaxie).

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'anifrolumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.3. Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 4.

Positionnement

- Concernant le psoriasis, *voir 15.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de psoriasis et arthrite psoriasique.
- Ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles gastro-intestinaux avec diarrhée et vomissements parfois très sévères, perte d'appétit, douleurs dorsales, migraine.
- Insomnie, dépression, idées suicidaires et comportements suicidaires.

Grossesse et allaitement

- L'aprémilast est **contre-indiqué** pendant la grossesse.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'aprémilast pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Contrôler régulièrement le poids des patients en insuffisance pondérale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.4. Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal contre la protéine BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B).

Indications (synthèse du RCP)

- Lupus érythémateux systémique actif.
- Glomérulonéphrite lupique active.

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation des virus lanternes, p.ex. herpès zoster et leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Leucopénie, troubles gastro-intestinaux, douleurs aux extrémités, migraine.
- Réactions d'hypersensibilité, réactions liées à la perfusion ou à l'injection; rare: syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.
- Dépression, idées suicidaires et comportement suicidaire.

Grossesse et allaitement

- Le bélimumab est **contre-indiqué** pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 4 mois après son arrêt.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22^{e} semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du bélimumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant d'initier le traitement.
- Attention à l'apparition de dépression et tendance suicidaire.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

L'efgartigimod alfa, un inhibiteur du FcRn, bloque la liaison des IgG au récepteur néonatal Fc (FcRn). Cela entraîne une diminution des taux d'IgG total et des auto-anticorps pathogènes tels que les anticorps anti-RACh.

Indications (synthèse du RCP)

- Myasthénie auto-immune généralisée avec anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Infections respiratoires et urinaires.
- Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées.
- Myalgies, céphalées.

Grossesse et allaitement

- Pas de données humaines: à envisager chez les femmes enceintes uniquement si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.
- A n'envisager chez les femmes qui allaitent que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Interactions

- L'efgartigimod alfa peut diminuer la concentration des médicaments (les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux ou les dérivés d'anticorps) contenant le domaine Fc humain des IgG. Un traitement par ces médicaments doit être retardé jusqu'à 2 semaines après la dernière administration d'efgartigimod alfa.

Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2.* rubrique *"Précautions particulières"*.

12.3.2.7.6. Etrasimod

L'étrasimod appartient aux modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Les autres modulateurs des récepteurs à la S1P indiqués dans la sclérose en plaques sont abordés dans le chapitre *12.3.2.4.7.*. L'ozanimod, un modulateur des récepteurs S1P, a pour indication la rectocolite hémorragique en plus de la sclérose en plaques, selon le RCP. L'étrasimod n'a que la rectocolite hémorragique comme indication selon le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- La rectocolite hémorragique modérément à sévèrement active.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infection active.
- Immunodéficience.
- Pathologies malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Evénements cardiovasculaires sévères dans les 6 mois précédents (p.ex. infarctus, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque).
- Trouble de la conduction cardiaque (p.ex. bloc auriculo-ventriculaire); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancers (surtout cancers cutanés).
- Troubles hématologiques (surtout lymphopénie); troubles de la fonction hépatique;

hypercholestérolémie.
- Troubles visuels, oedème maculaire.
- Hypertension; bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire en début de traitement; rare syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Exploration fonctionnelle respiratoire anormale.

Interactions

- La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- L'étrasimod est un substrat du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée** en raison du risque tératogène possible.
- Une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement.
- L'utilisation pendant l'allaitement est **contre-indiquée**.

Précautions particulières

- Paramètres à contrôler avant et/ou pendant le traitement: notamment test de grossesse, examen ophtalmologique, ECG, examen cutané, tension artérielle. Pour plus de détails, voir le RCP.
- Les patients sous étrasimod ne doivent pas s'exposer au soleil en raison d'un risque possible de tumeurs cutanées.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.7. Rozanolixizumab

Le rozanolixizumab, un inhibiteur du FcRn, bloque la liaison des IgG au récepteur néonatal Fc (FcRn). Cela entraîne une diminution des IgG totales et des auto-anticorps pathogènes tels que les anti-AChR et les anti-MuSK.

Indications (synthèse du RCP)

- Thérapie adjuvante chez l'adulte atteint de myasthénie grave généralisée positive aux récepteurs de l'acétylcholine (AChR) ou à la protéine MuSK.

Effets indésirables

- Céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, troubles gastro-intestinaux, fièvre.
- Éruption cutanée, angio-œdème, arthralgies.
- Réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Pas de données humaines: à envisager chez les femmes enceintes uniquement si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.
- A n'envisager chez les femmes qui allaitent que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Interactions

- Le rozanolixizumab peut diminuer la concentration de médicaments (par exemple les anticorps monoclonaux, les immunoglobulines intraveineuses et les protéines de fusion peptide-Fc) contenant le domaine Fc de l'IgG humaine. Un traitement par ces médicaments doit être différé jusqu'à 2 semaines après la dernière administration de rozanolixizumab.

Précautions particulières

- Des cas de méningite aseptique après traitement par rozanolixizumab ont été rapportés. Il est conseillé de surveiller les symptômes d'une méningite: céphalées, fièvre, raideur de la nuque, nausées et vomissements.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2.* rubrique *"Précautions particulières"*.

12.3.2.7.8. Tézépelumab

Le tézépelumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la cytokine lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).

Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, *voir 4.1.*. La place du tézépelumab n'est pas claire. Il est utilisé dans l'asthme sévère, après échec des traitements classiques (*voir Folia de mars 2023*).
- En ce qui concerne la rhinosinusite chronique avec polypes, *voir 17.3.* et Folia décembre 2025.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de l'asthme sévère non contrôlé à partir de l'âge de 12 ans.
- Thérapie additionnelle aux corticostéroïdes intranasaux pour le traitement des adultes atteints de rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux, chez qui les corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie n'assurent pas un contrôle adéquat de la maladie.

Contre-indications

- Infection grave.

Effets indésirables

- Pharyngite, éruption cutanée, arthralgie, réaction au site d'injection.
- Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie). Parfois également plusieurs jours après l'administration.

Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du tézépelumab pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Le tézépelumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par le tézépelumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- En cas d'événement cardiaque grave, le traitement doit être interrompu.
- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par tézépelumab.
- Vaccinations simultanées avec des vaccins vivant doivent être évitées.

12.3.2.7.9. Védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

Positionnement

- Concernant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique: *voir 3.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (par exemple rhinopharyngite).
- Réactivation de virus latents comme dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Réactions à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, abcès et fissure anale, réactions cutanées, arthralgie, douleurs (dos, membres), spasmes musculaires.
- Hypertension, paresthésie, rarement réactions anaphylactiques conduisant à un choc.

Grossesse et allaitement

- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant et jusqu'à 18 semaines après le traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé [*voir Folia de mars 2021*].
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.

12.3.2.7.10. Voclosporine

La voclosporine inhibe l'activation des lymphocytes T via l'inhibition de la calcineurine. D'autres inhibiteurs de la calcineurine, dont les indications dans le SKP incluent la transplantation d'organes, sont discutés dans la section *12.3.1.4.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Néphrite lupique active.

Effets indésirables

- Néphrotoxicité, hyperkaliémie.
- Hypertension, infections, anémie.
- Troubles gastro-intestinaux, hyperplasie gingivale.
- Alopécie, hypertrichose.
- Neurotoxicité telle que tremblements et convulsions.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la voclosporine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la voclosporine pendant

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- La voclosporine est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Contrôle régulier de la fonction rénale et de la kaliémie.
- La tension artérielle doit être contrôlée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

12.4. Allergie

Sont discutés ici:

- les antihistaminiques H_1
- les désensibilisants.

La prise en charge des réactions anaphylactiques est discutée *dans Intro.7.3.*

12.4.1. Antihistaminiques H_1

Ce chapitre discute des antihistaminiques H_1 à usage systémique. Les antihistaminiques à usage dermatologique sont repris en *15.3.*. Les antihistaminiques H_1 à usage ophtalmique ou nasal sont repris respectivement en *16.2.3. et 17.3.2.3.*.

Positionnement

- Certains antihistaminiques passent la barrière hémato-encéphalique et exercent ainsi un effet sédatif: il s'agit des "antihistaminiques sédatifs" ou antihistaminiques H_1 de première génération (*voir 12.4.1.2.*, *12.4.1.3.1.* et *12.4.1.3.2.*). D'autres la franchissent à peine et sont donc moins sédatifs: ce sont les antihistaminiques "peu sédatifs" ou antihistaminiques H_1 de deuxième génération (*voir 12.4.1.1.*). L'effet sédatif varie toutefois beaucoup d'un individu à l'autre, et dépend aussi de la prise d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool.
- Rhino-conjonctivite allergique (rhume des foins)
  - Traitement oral: les antihistaminiques H_1 par voie orale sont efficaces sur la plupart des symptômes, mais leur effet sur la congestion nasale est souvent limité.[70] Les guidelines privilégient en général les antihistaminiques peu sédatifs aux antihistaminiques sédatifs, parce qu'ils sont associés à moins d'effets indésirables.[71] [70] Le montélukast est une option en cas d'échec ou d'intolérance aux autres médicaments, mais son efficacité est peu documentée et il expose à un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques.[70]
  - Traitement nasal: les corticostéroïdes par voie nasale (*voir 17.3.2.3.1.*) sont les plus efficaces, tant sur les symptômes de rhinite que sur les symptômes de conjonctivite.[72] Les antihistaminiques par voie nasale (*voir 17.3.2.3.2.*) sont aussi efficaces sur les symptômes nasaux que les antihistaminiques par voie orale[73] ; ils agissent plus rapidement que les antihistaminiques oraux ou que les corticostéroïdes par voie nasale[72] ; ils n'ont pas beaucoup d'effet sur les symptômes oculaires.[72] Les vasoconstricteurs par voie nasale (*voir 17.3.2.2.*) peuvent éventuellement être utilisés pendant une courte durée (5 à 7 jours) afin de diminuer la congestion nasale.[74]
  - Traitement ophtalmique: l'administration oculaire d'antiallergiques (*voir 16.2.3.*) peut être envisagée lorsque les symptômes de conjonctivite restent gênants malgré les autres traitements; les antihistaminiques H_1 et le cromoglicate sont utilisés.[75] L'utilisation locale de corticostéroïdes (*voir*

16.2.1.) expose à un risque important de cataracte et d'augmentation de la tension oculaire/glaucome. Ce risque peut être limité en réduisant autant que possible la durée du traitement.[75] Dans le rhume des foins, les corticostéroïdes à usage local sont considérés comme un traitement de deuxième intention en présence de symptômes graves.[75] Dans la conjonctivite allergique, l'efficacité des AINS à usage ophtalmique (*voir 16.2.2.*) est peu documentée, ils provoquent souvent des douleurs oculaires (sensations de brûlure).[75 76]
    - Une désensibilisation aux pollens de graminées par voie sublinguale en prévention de la rhinite allergique et de la conjonctivite a un bénéfice limité après échec des produits classiques.[77 78]
- Indications bien documentées des antihistaminiques H_1
    - Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (voir ci-dessus), de l'urticaire[79] , et de réactions allergiques ou pseudo-allergiques peu sévères à des médicaments, des aliments ou d'autres substances.[79]
    - Mal des transports avec nausées et vomissements [*voir 17.2.3. et Folia de mai 2023*]: en cas de réponse insuffisante aux mesures non médicamenteuses, les antihistaminiques H1 sédatifs peuvent être envisagés en prévention du mal des transports chez les personnes qui y sont sujettes. Leur utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle et limitée aux enfants de plus de 2 ans.[80] L'indication "mal des transports" figure dans le RCP des spécialités à base de cinnarizine (*voir 1.10.*), de diménhydrinate et de méclozine. Le RCP de l'association fixe cinnarizine + diménhydrinate (Arlevertan®) ne mentionne pas le mal des transports comme indication.
    - Nausées et vomissements pendant la grossesse (*voir 3.4. et Folia de mars 2020*): lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes, la doxylamine (uniquement disponible en association avec la pyridoxine) ou la méclozine (*off-label*) peuvent être utilisés.[81] La doxylamine et la méclozine ont des propriétés anticholinergiques et sédatives dont il faut tenir compte pour la mère.
- Indications non ou peu documentées des antihistaminiques H_1
    - Prurit dû à d'autres affections qu'une urticaire telle que la dermatite atopique.[82]
    - Asthme bronchique ne répondant pas aux antihistaminiques H_1 (ni au kétotifène).[83]
    - Toux aiguë ou chronique chez l'enfant et l'adulte.[84 85]
    - Insomnie ou angoisse (diphenhydramine, hydroxyzine): les antihistaminiques H_1 ont un rapport bénéfice/risque négatif dans cette indication en raison du manque d'études et d'effets sédatifs et anticholinergiques importants.
    - Vertiges (rotatoires) dans certaines pathologies du labyrinthe: *voir 17.2.2.*
    - Réactions allergiques généralisées telles qu'un choc anaphylactique: l'administration d'antihistaminiques H_1 n'a qu'un rôle limité et l'administration d'adrénaline est beaucoup plus importante[86] (*voir Intro.7.3.*).
- Les associations d'un antihistaminique H_1 à un sympathicomimétique: les sympathicomimétiques peuvent provoquer des effets indésirables graves alors que leur efficacité est au mieux très limitée; ils présentent donc un rapport bénéfice/risque défavorable (*voir 17.3.1.2.*, *Folia de novembre 2023* et *Folia de mars 2024*).
- L'application d'antihistaminiques sur la peau (*voir 15.3.*) expose à un risque élevé d'hypersensibilité et de photosensibilisation.

Contre-indications

- Pour les antihistaminiques H_1 nettement anticholinergiques (*voir la rubrique "Effets indésirables"*): celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Hydroxyzine: facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Sédation: variable selon les produits, les individus et l'âge; à la posologie préconisée, la bilastine, la cétirizine (et la lévocétirizine), l'ébastine, la féxofénadine, la loratadine (et la desloratadine), et la rupatadine sont peu sédatives. Des cas d'hyperexcitabilité paradoxale ont été rapportés lors de l'utilisation d'antihistaminiques sédatifs, en particulier chez les enfants.[72]

- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*): surtout marqués avec la diphenhydramine, le diménhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine, la doxylamine et la chlorphénamine (*voir Folia de novembre 2024*). Les antihistaminiques peu sédatifs ont peu ou pas d'effet anticholinergique.[80]
- Leucopénie et agranulocytose: rare.
- Hydroxyzine:
  - **Allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*). Pour les autres antihistaminiques H_1, les données concernant l'allongement de l'intervalle QT sont rassurantes.
  - Risque accru d'hospitalisations dues à des chutes et à des effets indésirables cardiovasculaires.[87]
- (Lévo)cétirizine: notifications de cas de prurit après l'arrêt du traitement.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Chez les femmes enceintes nécessitant un comprimé antihistaminique, la loratadine et la cétirizine sont les plus sûres. Parmi les antihistaminiques H_1 non sédatifs, ces deux produits bénéficient du plus grand nombre de données d'utilisation. La desloratadine et la lévocétirizine peuvent probablement être utilisées sans risque aussi.
- Place des antihistaminiques H_1 dans l'indication nausées et vomissements pendant la grossesse: *voir 3.4. et Folia de mars 2020.*
- Les antihistaminiques H_1 sédatifs sont déconseillés en fin de grossesse car ils peuvent entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
- Allaitement
  - Chez les femmes allaitantes nécessitant un comprimé antihistaminique, la (des)loratadine et la (lévo)cétirizine sont probablement les plus sûres.
  - Les antihistaminiques H_1 sédatifs ne sont pas recommandés pendant l'allaitement en raison du risque de sédation chez le nourrisson.

Patients âgés

- Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables des antihistaminiques. Les antihistaminiques sédatifs doivent être utilisés avec beaucoup de prudence chez le patient âgé, en raison du risque de sédation, de chutes, de déclin cognitif et des effets indésirables anticholinergiques ; il faut également tenir compte d'un risque accru d'interactions médicamenteuses et d'allongement de l'intervalle QT.
- Chez les patients âgés, le médicament de choix est un antihistaminique ayant moins d'effets sédatifs et anticholinergiques (et donc moins d'effets secondaires).
- Pour plus d'informations sur la prise en charge du prurit, *voir 15.3.*.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Hydroxyzine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La diphenhydramine est un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'ébastine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine et la loratadine sont des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les antihistaminiques ne doivent pas être administrés aux nourrissons, qui sont plus sensibles aux effets

anticholinergiques, et il est préférable de les éviter chez les jeunes enfants.[80] Certains antihistaminiques sédatifs pourraient être impliqués dans le syndrome de la mort subite du nourrisson.
- La prudence est de mise chez les patients âgés, qui sont plus sensibles aux effets indésirables des antihistaminiques (en particulier l'effet sédatif et les effets anticholinergiques).
- En cas de maladie hépatique chronique (à partir de Child-Pugh A), il est recommandé de réduire de moitié la dose de (levo)cétirizine et de (des)loratadine selon le site *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*. Ebastine: le RCP précise que la dose de 10 mg p.j. ne doit pas être dépassée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs

Indications (synthèse du RCP)

- Rhinite allergique (pas pour la fexofénadine 180 mg).
- Urticaire (pas pour la fexofénadine 120 mg).

12.4.1.2. Antihistaminiques sédatifs

La chlorphénamine et la doxylamine font également partie des antihistaminiques sédatifs. En Belgique, ces molécules sont commercialisées sous forme de préparations combinées uniquement: *voir 12.4.1.3.1.* et *12.4.1.3.2.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Diphenhydramine: troubles du sommeil (mais voir Positionnement).
- Diménhydrinate: prévention et traitement symptomatique du mal des transports; prévention et traitement des nausées et vomissements, sauf s'ils sont causés par des antimitotiques.
- Dimétindène: prurit d'origines diverses (mais voir Positionnement); rhinite allergique (mais voir Positionnement).
- Hydroxyzine: prurit; anxiété (mais voir Positionnement).
- Kétotifène: bronchite chronique à composante allergique; "*wheezy infant*" (mais voir Positionnement); rhinite allergique (mais voir Positionnement).
- Méclozine: prévention et traitement symptomatique des nausées, vomissements et vertiges associés au mal des transports.

12.4.1.3. Associations

12.4.1.3.1. Chlorphénamine + paracétamol

La chlorphénamine est un antihistaminique sédatif.

Positionnement

- La plus-value de l'association de paracétamol à un antihistaminique n'est pas étayée par des études cliniques. Cette association présente un rapport risque-bénéfice défavorable. Dans la rhinite allergique, les guidelines privilégient en général les antihistaminiques peu sédatifs aux antihistaminiques sédatifs, parce qu'ils sont associés à moins d'effets indésirables.[71] [70] Ce médicament est parfois utilisé *off-label* dans le rhume banal.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des rhinites allergiques accompagnées de fièvre et/ou de céphalées (mais voir Positionnement).

Contre-indications

- Enfants de moins de 6 ans.
- Insuffisance hépatocellulaire (contre-indication liée au paracétamol).
- Glaucome par fermeture de l'angle (contre-indication liée à la chlorphénamine).

- Rétention urinaire liée à des troubles des voies urinaires ou de la prostate (contre-indication liée à la chlorphénamine).

Effets indésirables

- Paracétamol
  - Rarement irritation du tractus gastro-intestinal, ce qui représente un avantage par rapport aux AINS.
  - En cas de surdosage: hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive. **Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente.** Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (*voir 8.2.1.*, rubrique *"Précautions particulières"*).
  - Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- Chlorphénamine
  - Sédation et effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Chez les femmes enceintes nécessitant un comprimé antihistaminique, la loratadine et la cétirizine sont les plus sûres. Parmi les antihistaminiques H1 non sédatifs, ces deux produits bénéficient du plus grand nombre de données d'utilisation. La desloratadine et la lévocétirizine peuvent probablement être utilisées sans risque aussi.
  - Les antihistaminiques H_1 sédatifs sont déconseillés en fin de grossesse, car ils peuvent entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
- Allaitement
  - Chez les femmes allaitantes nécessitant un comprimé antihistaminique, la (des)loratadine et la (lévo)cétirizine sont probablement les plus sûres.
  - Les antihistaminiques H_1 sédatifs ne sont pas recommandés pendant l'allaitement en raison du risque de sédation chez le nourrisson.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.
- Risque d'intoxication au paracétamol lorsque le patient prend la préparation combinée, sans savoir qu'elle contient du paracétamol, simultanément avec une dose maximale de paracétamol (voir rubrique "Effets indésirables").
- Chlorphénamine: risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.
- La chlorphénamine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

12.4.1.3.2. Doxylamine + pyridoxine

La doxylamine est un antihistaminique sédatif. La pyridoxine est une forme de vitamine B6.

Positionnement

- La doxylamine + pyridoxine est une option documentée dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse (*voir 3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse en cas de réponse insuffisante

aux mesures non médicamenteuses.

Contre-indications

- Doxylamine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*), crise d'asthme, prise concomitante d'IMAO.

Effets indésirables

- Sédation et effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Les mesures non médicamenteuses sont à privilégier pour traiter les nausées et les vomissements pendant la grossesse. Si celles-ci ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être envisagé. Parmi les antihistaminiques H_1, la doxylamine (en association avec la pyridoxine) et la méclozine semblent être les options les mieux documentées. Le métoclopramide ou la dompéridone peuvent aussi être utilisés, mais compte tenu de leur risque d'effets indésirables, leur utilisation doit se limiter à une courte période (*voir Folia d'août 2025*).
- En cas d'utilisation prolongée jusqu'à la fin de la grossesse, des effets indésirables néonataux ont été rapportés, pouvant être graves, tels que des manifestations neurologiques et des extrasystoles.[88]
- La doxylamine est déconseillée pendant l'allaitement en raison du manque de données et des effets indésirables possibles (effets anticholinergiques et sédatifs) chez l'enfant.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Bonjesta®: aussi interférence avec le dépistage urinaire de la méthadone, des opiacés et du PCP (phosphate de phéncyclidine).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients souffrant d'asthme ou d'autres troubles respiratoires.
- Prudence chez les patients souffrant d'épilepsie.
- Réduire progressivement la dose pour éviter une reprise soudaine des nausées et des vomissements.
- La doxylamine peut masquer les signes avant-coureurs des lésions causées par des médicaments ototoxiques (tels que les aminosides antibactériens, le carboplatine, le cisplatine, la chloroquine, l'érythromycine).
- Éviter l'utilisation concomitante de médicaments provoquant des troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie (par exemple certains diurétiques).

12.4.2. Désensibilisants

Positionnement

- Une désensibilisation est possible pour certains allergènes.[77] Il faut faire une distinction entre la désensibilisation à des allergènes inhalés (acariens, pollens) et la désensibilisation aux hyménoptères (guêpes, abeilles, bourdons).
- Les préparations administrées par voie sous-cutanée pour la désensibilisation à des allergènes inhalés sont composées individuellement pour chaque patient. Leur succès n'est pas toujours prévisible.[77 89]
- La désensibilisation par voie sublinguale aux allergènes inhalés en prévention de la rhino-conjonctivite allergique a une plus-value limitée après échec des produits classiques (*voir 12.4.1.*, *Fiche de Transparence "Rhume des foins" et Folia de janvier 2017*).[77 78]
- La désensibilisation aux venins d'abeille, de guêpe ou de bourdon a une efficacité avérée dans plusieurs études cliniques.[90] Selon le RCP, la désensibilisation est seulement indiquée après un test cutané positif

(prick-test) et/ou un test des IgE spécifiques.

Contre-indications

- Pathologies malignes.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Asthme non contrôlé.
- Injection: maladie cardio-vasculaire grave.
- Formes sublinguales: également stomatites.

Effets indésirables

- En injection: réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Par voie sublinguale: réactions locales fréquentes (prurit, tuméfaction buccale); des réactions anaphylactiques ne peuvent être exclues.

Précautions particulières

- Injection: en raison des risques d'anaphylaxie, les patients doivent rester sous surveillance après les injections, et du matériel de réanimation doit être à disposition.

12.4.3. Anticorps monoclonaux dirigés contre les Ig-E

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes sévères d'asthme allergique, d'urticaire ou de polypose naso-sinusienne.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Surtout chez les enfants: céphalées, fièvre, douleurs abdominales.
- Douleurs articulaires.
- Réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie), réactions anaphylactiques survenant généralement dans la période des 3 premières doses.

Grossesse et allaitement

- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2e trimestre de la grossesse, ce qui induit un risque d'immunosuppression chez le nourrisson. Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un **vaccin vivant** avant l'âge d'un an.
- Allaitement: utilisation probablement compatible avec l'allaitement.

Précautions particulières

- L'omalizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations d'asthme, les bronchospasmes aigus ou l'état de mal asthmatique.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par omalizumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- Prudence chez les patients à risque accru d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en

zone d'endémie.

12.4.4. Agents de diagnostic

Liste des références

1. **Naismith R. T.**, *Safety of Vaccines in Those with Multiple Sclerosis*, NEJM J Watch, 2023
2. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Vaccine safety and adverse events following immunisation: the green book, chapter 8*, https://www.gov.uk/government/publications/vaccine-safety-and-adverse-events-following-immunisation-the-green-book-chapter-8 (consulté le 2024-07-15)
3. **WHO**, *Thiomersal vaccines*, https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/thiomersal-and-vaccines/thiomersal-vaccines (consulté le 2024-08-28)
4. **Burstain Todd L ; Jacques Dale ; Burstain Jennifer M**, *Association Between First MMR Vaccination Before Age 2 Years and Childhood Autism in a U.S. EHR Cohort of 2.5 Million Children.*, Pediatr Infect Dis J, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42520244
5. **RIVM**, *Polio Richtlijn*, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/polio (consulté le 2024-07-15)
6. **RIVM**, *Mazelen Richtlijn*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mazelen#voor-bmr-vaccinaties-zie-factsheet-bmr-
7. **CDC**, *Mumps Vaccine Recommendations. Information for Healthcare Professionals*, https://www.cdc.gov/mumps/hcp/vaccine-considerations/index.html (consulté le 2024-07-15)
8. **LAREB**, *Vaccins met levend verzwakte micro organismen tijdens de borstvoedingsperiode*, https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Vaccins-met-levend-verzwakte-micro-organismen-tijdens-de-borstvoedingsperiode (consulté le 2024-07-15)
9. **BMJ Best Practice**, *Rubella. Primary prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1167/prevention (consulté le 2024-07-15)
10. **Demicheli V. ; Jefferson T. ; Di Pietrantonj C. ; Ferroni E. ; Thorning S. ; Thomas R. E. ; Rivetti A.**, *Vaccines for preventing influenza in the elderly*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388197
11. **Demicheli V. ; Jefferson T. ; Ferroni E. ; Rivetti A. ; Di Pietrantonj C.**, *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388196
12. **Mokrane S. ; Delvaux N. ; Schetgen M.**, *Prévention de l'Influenza*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1246 (consulté le 2018-07-14)
13. **Jefferson Tom ; Dooley Liz ; Ferroni Eliana ; Al-Ansary Lubna A ; van Driel Mieke L ; Bawazeer Ghada A ; Jones Mark A ; Hoffmann Tammy C ; Clark Justin ; Beller Elaine M ; Glasziou Paul P ; Conly John M**, *Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses.*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36715243
14. **Xie Yan ; Choi Taeyoung ; Al-Aly Ziyad**, *Adverse Events After Same-Day COVID-19 and Influenza Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone*, Annals of Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.7326/ANNALS-26-00217
15. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis A. Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/126/treatment-algorithm (consulté le 2024-07-15)
16. **FEDRIS (Agence fédérale des risques professionnels**, *Vaccination hépatite B*, 2018, https://www.fedris.be/sites/default/files/assets/FR/vaccinations_servicesprevention/schemla_vaccinations.pdf
17. **Van Damme Pierre**, *Long-term Protection After Hepatitis B Vaccine.*, J Infect Dis, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802140
18. **Bruce Michael G ; Bruden Dana ; Hurlburt Debby ; Zanis Carolyn ; Thompson Gail ; Rea Lisa ; Toomey Michele ; Townshend-Bulson Lisa ; Rudolph Karen ; Bulkow Lisa ; Spradling Philip R ; Baum Richard ; Hennessy Thomas ; McMahon Brian J**, *Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose.*, J Infect Dis, 2016,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802139
19. **WANDA**, *Rabies*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/rabies (consulté le 2024-10-21)
20. **Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu**, *Rabiës*, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rabies#maatregelen (consulté le 2024-10-21)
21. **Kerst A. J. F. A. ; Stolk L. M. L.**, *Gordelroosvaccin voor ouderen?*, Ge-Bu, 2020
22. **de Oliveira Gomes J. ; Gagliardi A. M. ; Andriolo B. N. ; Torloni M. R. ; Andriolo R. B. ; Puga Meds ; Canteiro Cruz E.**, *Vaccines for preventing herpes zoster in older adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37781954
23. **Eyting Markus ; Xie Min ; Michalik Felix ; Heß Simon ; Chung Seunghun ; Geldsetzer Pascal**, *A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia.*, Nature, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40175543
24. **Worst Pills Best Pills**, *Study: Vaccine for Herpes Zoster (Shingles) May Help Prevent or Delay Dementia*, Worst Pills Best Pills, 2025
25. **Shetty Aishwarya N ; Hennessy Daneeta ; Kattan Gonzalo Sepulveda ; Ojaimi Samar ; Clothier Hazel J ; Buttery Jim P**, *Transient increased risk of shingles post Shingrix vaccination: Self-controlled case series analysis.*, Clin Infect Dis, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40924159
26. **Bilcke J. ; Beutels P. ; De Smet F. ; Hanquet G. ; Van Ranst M. ; et al.**, *Kosten-effectiviteitsanalyse van rotavirus vaccinatie van zuigelingen in België (KCE Reports 54A (2007))*, 2007, https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/kosten-effectiviteitsanalyse-van-rotavirus-vaccinatie-van-zuigelingen-in-belgie
27. **Gezondheidsraad (Nederland)**, *Vaccinatie tegen rotavirus 2021*, https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/06/30/vaccinatie-tegen-rotavirus-2021 (consulté le 2024-07-15)
28. **ZonMw**, *Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus (RIVAR): Phase IV effectiveness study*, https://projecten.zonmw.nl/nl/project/risk-group-infant-vaccination-against-rotavirus-rivar-phase-iv-effectiveness-study (consulté le 2024-12-20)
29. **O' Dwyer M. C.**, *HPV Vaccination's Effects on Cancer in Males*, NEJM Clinician, 2026
30. **WANDA**, *Yellow fever.*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/yellow-fever (consulté le 2024-09-05)
31. **WANDA**, *Yellow fever vaccination. Latest update: 13 June 2024*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/gele-koorts-vaccinatie (consulté le 2024-08-05)
32. **RIVM**, *Gele koorts Richtlijn*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gele-koorts
33. **RIVM**, *Tekenencefalitis Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tekenencefalitis#preventie
34. **RIVM**, *Japanse encefalitis Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/japanse-encefalitis#preventie
35. **Lisa Lundberg-Morris ; Susannah Leach ; Yiyi Xu ; Jari Martikainen ; Ailiana Santosa ; Magnus Gisslén ; Huiqi Li ; Fredrik Nyberg ; Maria Bygdell**, *Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/383/bmj-2023-076990.full.pdf
36. **Manoj Sivan ; Mike Ormerod ; Rishma Maini**, *Does timely vaccination help prevent post-viral conditions?*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/383/bmj.p2633.full.pdf
37. **El Sahly H. M.**, *How Well Do COVID-19 Vaccines Work to Prevent Post–COVID-19 Condition?*, NEJM J Watch, 2023
38. **NICE**, *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] Last updated: 25 January 2024*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 (consulté le 2024-07-15)
39. **Prescrire Rédaction**, *Myocardites liées à un vaccin covid-19 à ARN messager (suite)*, La Revue Prescrire, 2025
40. **Adhikari Sudeep ; Bhusal Sangeeta ; Hossain Md. Shabab ; Basnyat Buddha**, *Assessment and management of dengue*, BMJ, 2025, https://www.bmj.com/content/bmj/388/bmj-2024-082639.full.pdf
41. **Phijffer Ewem ; de Bruin O. ; Ahmadizar F. ; Bont L. J. ; Van der Maas N. A. T. ; Sturkenboom Mcjm ; Wildenbeest J. G. ; Bloemenkamp K. W. M.**, *Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015134.pub2

42. **Son Moeun ; Riley Laura E ; Staniczenko Anna P ; Cron Julia ; Yen Steven ; Thomas Charlene ; Sholle Evan ; Osborne Lauren M ; Lipkind Heather S**, *Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes*., JAMA Netw Open, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38976271
43. **Harris Emily**, *Prenatal RSV Vaccine Not Tied to Higher Risk of Preterm Births*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.13773|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2822002
44. **Stephenson Kathryn E.**, *Live-attenuated Chikungunya vaccine: a possible new era*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01170-4|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011704?via%3Dihub
45. **Schneider Martina ; Narciso-Abraham Marivic ; Hadl Sandra ; McMahon Robert ; Toepfer Sebastian ; Fuchs Ulrike ; Hochreiter Romana ; Bitzer Annegret ; Kosulin Karin ; Larcher-Senn Julian ; Mader Robert ; Dubischar Katrin ; Zoihsl Oliver ; Jaramillo Juan-Carlos ; Eder-Lingelbach Susanne ; Buerger Vera ; Wressnigg Nina**, *Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00641-4|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623006414?via%3Dihub
46. **BMJ Best Practice**, *Tetanos*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/prevention, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/prevention (consulté le 2024-06-19)
47. **Miles Amanda C ; Vojicic Jelena ; Peyrani Paula ; Rosenstock Summer ; Li Huihua ; Vietri Jeffrey T ; Yan Qi ; Randall Alison E ; Zhao Xin ; Zhu Wencheng ; Zhao Bobby ; Zhou Anan ; Jodar Luis ; Gessner Bradford D ; Theilacker Christian ; Moïsi Jennifer C ; Balmer Paul ; Grant Lindsay R ; Cane Alejandro**, *Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine against all-cause outcomes among Medicare beneficiaries aged 65 years and older in the USA: a retrospective cohort study.*, Lancet Infect Dis, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42070554
48. **Prescrire Rédaction**, *Vaccination des adultes contre les pneumocoques*, La Revue Prescrire, 2024
49. **Prescrire Rédaction**, *Vaccin pneumococcique conjugué à 20 valences (PREVENAR 20) chez les enfants et les adolescents*, La Revue Prescrire, 2024
50. **RIVM**, *Pneumokokkenziekte Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenziekte#preventie
51. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Pneumococcal: the green book, chapter 25*, https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25 (consulté le 2024-07-15)
52. **RIVM**, *Richtlijn BCG-vaccinatie*, 2024, https://www.rivm.nl/cpt/richtlijnen-preventie/bcg-vaccinatie
53. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Tuberculosis: the green book, chapter 32*, https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-the-green-book-chapter-32 (consulté le 2024-07-05)
54. **RIVM**, *Tuberculose Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose#preventie
55. **Saif-Ur-Rahman K. ; Mamun R. ; Hasan M. ; Meiring J. E. ; Khan M. A.**, *Oral killed cholera vaccines for preventing cholera*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014573|https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10777452/pdf/CD014573.pdf
56. **Dynamed**, *Immunoglobulins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/immune-globulin#GUID-DA8A5482-0B82-4D4D-8B71-0FBFFF827227 (consulté le 2024-06-20)
57. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis A>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/126/prevention (consulté le 2024-06-20)
58. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis B>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/127/prevention (consulté le 2024-06-21)
59. **BMJ Best Practice**, *Tetanus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-21)
60. **BMJ Best Practice**, *Rh incompatibility>Management*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/669/treatment-algorithm?q=Rh%20incompatibility&c=suggested (consulté le 2024-06-21)
61. **Dynamed**, *Rho(D) Immune Globulin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/rho-d-immune-globulin (consulté le 2024-06-21)
62. **Dynamed**, *Immunosuppressive and Adjunctive Therapy for Liver Transplantation Patients>Immunosuppressive Agents>Overview of Immunosuppressive Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/immunosuppressive-and-adjunctive-therapy-for-liver-transplantation-patients#GUID-3D9933CC-30CC-4A84-8D88-D9F4EC5390CB (consulté le 2024-06-21)
63. **Dynamed**, *Immunosuppressive and Adjunctive Therapy for Liver Transplantation Patients>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/immunosuppressive-and-adjunctive-therapy-for-liver-transplantation-patients#GUID-3B4B3B2C-592C-4108-B294-B6E25A7CDADF (consulté le 2024-06-21)
64. **error : authors is missing**, *Ciclosporin*, https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/1882-m#content%2Fmartindale%2F1882-m%231882-m (consulté le 2026-02-19)
65. **Dynamed**, *Mycophenolate Mofetil>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mycophenolate-mofetil#GUID-7381181E-EC9C-43BD-A6C6-92AB44BB2BFE (consulté le 2024-11-08)
66. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis B>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/127/management-approach (consulté le 2024-06-25)
67. **Dynamed**, *Interferon-containing Regimens for Hepatitis C*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/interferon-containing-regimens-for-hepatitis-c#GUID-E6F2EF8C-728A-4F54-9ACE-15EB41345B7B (consulté le 2024-06-25)
68. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach (consulté le 2024-06-25)
69. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/management-approach (consulté le 2024-06-25)
70. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-24)
71. **Dynamed**, *Dynamed> Allergic Rhinitis>Management>Medications>Antihistamines >Oral histamines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#ORAL_ANTIHISTAMINES (consulté le 2024-11-07)
72. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach (consulté le 2024-06-24)
73. **Dynamed**, *Allergic Rhinitis>Management>Medications>Antihistamines >Intranasal Antihistamines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#INTRANASAL_AND_OPHTHALMIC_ANTIHISTAMINES (consulté le 2024-06-24)
74. **Dynamed**, *Allergic Rhinitis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#GUID-38AA9412-CF16-4AFE-AB90-CBCC52C157FF (consulté le 2024-06-24)
75. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm?q=Acute%20conjunctivitis&c=suggested (consulté le 2024-06-24)
76. **NHG**, *NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (M57)*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-oogtrauma (consulté le 2024-09-01)
77. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-algorithm?q=Allergic%20rhinitis&c=suggested (consulté le 2024-06-24)
78. **Calderon M. A. ; Penagos M. ; Sheikh A. ; Canonica G. W. ; Durham S.**, *Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735416

79. **Dynamed**, *Acute Urticaria>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-urticaria#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-06-24)
80. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-06-04)
81. **BMJ Best Practice**, *Nausea and vomiting in pregnancy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/999/treatment-algorithm?q=Nausea%20and%20vomiting%20in%20pregnancy&c=suggested (consulté le 2024-06-24)
82. **Chu Alexandro W. L. ; Wen Aaron ; Guyatt Gordon H. ; Rao Muhammad ; Bakaa Layla ; Zhao Irene X. ; Roldan Yetiani ; Spergel Jonathan M. ; LeBovidge Jennifer ; Boguniewicz Mark ; Martin Stephen A. ; Lind Mary Laura ; Silverberg Jonathan I. ; Lio Peter A. ; Asiniwasis Rachel N. ; Wang Julie ; De Benedetto Anna ; Greenhawt Matthew ; Wheeler Kathryn E. ; Ong Peck Y. ; Frazier Winfred T. ; Nelson Harrison ; O'Brien Monica ; Capozza Korey ; Begolka Wendy Smith ; Gardner Donna D. ; Schneider Lynda C. ; Chu Derek K.**, *Antihistamines for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomised trials*, BMJ, 2026, https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-100163.abstract
83. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Investigational and Other Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (consulté le 2024-06-24)
84. **Worel**, *Toux prolongée dans la population pédiatrique en première ligne de soin*, https://www.worel.be/LicquidAction/Get/700c52df-e339-4434-bbba-b04c0104903a?parameters=%7B"PublicationId"%3A"EA04021D-4890-4720-A4FF-A7350168131B"%7D (consulté le 2016-09-01)
85. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096
86. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-24)
87. **Rédaction Prescire**, *Hydroxyzine: surcroît d'hospitalisations pour traumatismes ou troubles cardiovasculaires*, La Revue Prescrire, 2026
88. **Thompson-Bos M.-A.**, *Cariban® et Xonvea® (doxylamine, pyridoxine) et grossesse : prudence en cas d'utilisation prolongée jusqu'au terme*, BIP, 2025
89. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Immunotherapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#IMMUNOTHERAPY (consulté le 2024-06-24)
90. **Dynamed**, *Insect Sting Immunotherapy>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/insect-sting-immunotherapy#GUID-68B53FB4-2F58-40E2-9AA6-E57C047C88B7 (consulté le 2024-06-24)

13. Médicaments antitumoraux

13.1. Chimiothérapie
13.2. Thérapie ciblée
13.3. Immunothérapie
13.4. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie
13.5. Radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
13.6. Antitumoraux divers
13.7. Détoxifiants utilisés dans les traitements antitumoraux

Positionnement

- Sont abordés dans ce chapitre: la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie, les médicaments antihormonaux, les traitements radiopharmaceutiques, divers médicaments antitumoraux et les agents détoxifiants.
- La chimiothérapie et la thérapie ciblée attaquent les cellules cancéreuses, mais de manière différente. La chimiothérapie a un effet cytotoxique et ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, ce qui peut provoquer des effets indésirables sur les tissus sains. La thérapie ciblée s'attaque spécifiquement aux cellules cancéreuses ou à leur environnement, ce qui permet une approche plus ciblée. Bien qu'il en résulte généralement moins de dommages aux cellules saines, il peut y avoir des effets indésirables importants.
- Les thérapies ciblées comprennent les anticorps monoclonaux, les conjugués anticorps-médicaments, les inhibiteurs de protéines kinases, les inhibiteurs de PARP, les inhibiteurs du protéasome et les inhibiteurs de la voie de signalisation *Hedgehog*. Les conjugués anticorps-médicaments sont une forme hybride de thérapie ciblée et de chimiothérapie, étant constitués d'un anticorps ciblé qui délivre un médicament cytotoxique aux cellules tumorales.
- Une autre approche est celle de l'immunothérapie qui stimule le système immunitaire à réagir efficacement contre les cellules cancéreuses. Les immunothérapies comprennent les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, les thérapies cellulaires, les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T et les agents immunothérapeutiques divers.
- Les produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique sont composés d'un élément radioactif qui délivre un rayonnement ionisant aux cellules tumorales, par liaison spécifique (radioligands) ou par absorption physiologique (par exemple dans le tissu thyroïdien ou osseux).
- Les érythropoïétines, qui sont utilisées entre autres dans l'anémie consécutive à une chimiothérapie, sont discutées au point *2.3.1.1.*. Les facteurs de croissance hématopoïétiques utilisés dans la neutropénie consécutive à une chimiothérapie sont discutés en *2.3.3.*.

13.1. Chimiothérapie

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- La chimiothérapie a un effet cytotoxique et ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, ce qui peut provoquer des effets indésirables sur les tissus sains.
- Les agents chimiothérapeutiques ont une marge thérapeutique-toxique étroite en raison de leur cytotoxicité non sélective. De plus, leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique varient considérablement d'un individu à l'autre.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Certains effets indésirables sont liés à l'atteinte des cellules à renouvellement rapide, p.ex. au niveau de la moelle osseuse ou de la muqueuse digestive. D'autres effets indésirables sont propres à certains médicaments ou à certaines classes de médicaments, p.ex. la cardiotoxicité des anthracyclines, la toxicité pulmonaire de la bléomycine, la toxicité rénale de la cisplatine.
- Les effets indésirables suivants peuvent être observés avec la plupart des agents chimiothérapeutiques.
  - Nausées, vomissements, diarrhée.
  - Irritation au site d'injection, nécrose tissulaire en cas d'extravasation.
  - Réactions d'hypersensibilité.
  - Dépression médullaire avec neutropénie (risque d'infections graves), anémie, thrombopénie (risque de saignements).
  - Fatigue, parfois longtemps après l'arrêt du traitement.
  - Atteinte cutanée et des muqueuses, alopécie, mucite.
  - Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale) par destruction massive des cellules néoplasiques.
  - Organotoxicité spécifique (au niveau du cœur, du cerveau, des poumons, des reins, de la vessie, des ovaires, des testicules, ...).
  - Affections malignes secondaires.
    - Certains agents chimiothérapeutiques sont eux-mêmes cancérigènes. Cet effet est difficile à évaluer parce qu'il est souvent difficile de déterminer si l'affection maligne secondaire est associée à la pathologie primaire ou consécutive au traitement antitumoral. De plus, les agents antitumoraux étant souvent administrés en association à d'autres agents, ou simultanément à la radiothérapie, il est difficile d'identifier l'agent responsable de la survenue d'une affection maligne secondaire.
    - Les tumeurs secondaires à la chimiothérapie sont principalement observées avec les agents alkylants, l'étoposide (un inhibiteur de la topo-isomérase 2) et les anthracyclines. Il s'agit principalement de tumeurs malignes hématologiques.
  - Suite à une chimiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence, de nombreux effets indésirables peuvent encore se produire à l'âge adulte [*voir Folia de février 2017*].
  - Les principaux effets indésirables les plus fréquents ou les plus prononcés de certains médicaments ou de certaines classes de médicaments sont mentionnés au niveau de ces médicaments ou classes de médicaments. Il est impossible de mentionner en détails tous les effets indésirables: le RCP et des ouvrages spécialisés doivent être consultés.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - En principe, les agents chimiothérapeutiques ne sont pas indiqués pendant la grossesse. **Leur administration au cours du premier trimestre est strictement contre-indiquée** en raison du risque de fœtoxicité.
  - Pour la plupart des agents chimiothérapeutiques, il existe des preuves solides d'un effet nocif sur l'enfant à naître, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse (effets tératogènes et mutagènes, embryotoxicité), et il pourrait aussi y avoir un effet négatif sur la fertilité. En particulier, les agents alkylants, les antimétabolites et, dans une moindre mesure, les anthracyclines sont traditionnellement associés à un risque accru de fœtoxicité.
  - Dans certaines situations exceptionnelles, si une indication oncologique urgente le justifie et après consultation multidisciplinaire, une chimiothérapie peut être envisagée au **deuxième ou troisième trimestre** de la grossesse avec des médicaments sélectionnés.[1]

- Tant chez la femme que chez l'homme, une **contraception** stricte est requise avant le début du traitement, pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière dose (durée qui varie d'un médicament à l'autre, voir RCP du médicament).
- Certains cytostatiques peuvent réduire l'efficacité de la contraception hormonale, surtout en cas de toxicité gastro-intestinale (vomissements, diarrhée) ; dans ce cas, une méthode barrière supplémentaire est recommandée pour compléter la contraception orale.

- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée de cette période, voir le RCP).

Interactions

- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux tableaux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.* et au RCP de chaque médicament.
- L'absorption des médicaments par voie orale (tels que la capécitabine, l'étoposide, le témozolomide) peut être influencée par l'alimentation, mais l'impact clinique est limité; il est préférable de prendre la capécitabine avec des aliments.
- Des interactions cliniquement pertinentes sont en outre possibles:
  - Toxicité additive en cas d'association de médicaments affectant le même organe (par ex. suppression de la moelle osseuse, néphrotoxicité, cardiotoxicité, neurotoxicité).
  - Élimination réduite en cas de troubles de la fonction rénale ou hépatique, ou de co-médication influençant l'excrétion (par exemple, les AINS avec le méthotrexate).
  - Une potentialisation ou une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K a été décrite avec plusieurs cytostatiques.
  - Interactions avec les vaccins : les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la chimiothérapie et peu après; la réponse aux vaccins inactivés peut être réduite.
  - Les variations pharmacogénétiques (par exemple, déficit en DPD pour le 5-fluorouracil, variation de la TPMT pour la mercaptopurine) peuvent entraîner une toxicité grave; un dépistage préalable est recommandé lorsque cela se justifie.

Précautions particulières

- Contrôler régulièrement l'hémogramme ainsi que de la fonction hépatique et rénale.
- Certains agents chimiothérapeutiques nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque (p.ex. les anthracyclines) ou de la fonction pulmonaire (p.ex. la bléomycine) avant ou pendant le traitement.
- Pour bon nombre de chimiothérapies, une hydratation suffisante est indispensable pour limiter la néphrotoxicité.
- Une diminution de l'absorption des médicaments est possible en cas de lésions importantes au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Lors de la manipulation des agents chimiothérapeutiques par le personnel médical (p.ex. préparation des perfusions), il convient de respecter certaines mesures de précaution, en particulier chez les femmes susceptibles d'être enceinte.
- Pour les précautions particulières propres à chaque médicament, consulter le RCP.

13.1.1. Agents alkylants

Ces substances possèdent des groupements alkyles hautement réactifs qui se lient à certains composants cellulaires, en particulier à l'ADN. Les agents alkylants ont aussi des propriétés immunosuppressives.

13.1.1.1. Dérivés de la moutarde à l'azote

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Cyclophosphamide: aussi infections aiguës, infections urinaires, cystite hémorragique, obstruction des voies urinaires.
- Ifosfamide: aussi dépression médullaire, infections aiguës des voies urinaires, cystite hémorragique, obstruction des voies urinaires, insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Chlorambucil: aussi neuropathie.
- Cyclophosphamide et ifosfamide: aussi cystite hémorragique avec comme antidote le mesna (*voir 13.7.*).
- Melphalan: aussi réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à l'anaphylaxie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.1.2. Alkyl sulfonates

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tréosulfan: aussi insuffisance cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale concomitante d'intensité sévère.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Busulfan: aussi toxicité pulmonaire, hépatotoxicité (y compris une maladie veino-occlusive hépatique) et des convulsions.
- Tréosulfan: aussi hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.1.3. Dérivés du platine

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Carboplatine: aussi insuffisance rénale sévère.
- Cisplatine: aussi insuffisance rénale modérée à sévère, neuropathie périphérique, trouble auditif préexistant.
- Oxaliplatine: aussi insuffisance rénale sévère, neuropathie périphérique avec atteinte fonctionnelle et facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Nausées et vomissements importants.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Néphrotoxicité et ototoxicité (surtout le cisplatine, moins le carboplatine).
- Neurotoxicité: neuropathie périphérique et paresthésies, parfois irréversibles (surtout avec l'oxaliplatine, moins avec le cisplatine et rarement avec le carboplatine).
- Oxaliplatine:
  - Aussi allongement de l'intervalle QT.
  - Les paresthésies au froid caractéristiques de l'oxaliplatine surviennent surtout à température ambiante basse ou au contact de boissons, d'aliments ou d'objets froids.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*
- Augmentation de la toxicité pulmonaire par la bléomycine en cas d'association au cisplatine.
- Oxaliplatine: risque accru de torsades de pointes en association avec d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*
- En cas de diminution de la fonction rénale, le carboplatine est à préférer au cisplatine.

13.1.1.4. Autres agents alkylants

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Bendamustine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Dacarbazine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Fibrose pulmonaire.
- Bendamustine: aussi ictère et insuffisance hépatique.
- Témozolomide: aussi photosensibilisation et neuropathie.
- Thiotépa: aussi maladie du greffon contre l'hôte, cystite hémorragique, leuco-encéphalopathie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.2. Antimétabolites

Les antimétabolites interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

13.1.2.1. Méthotrexate (à fortes doses)

Positionnement

- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé comme antitumoral et est indiqué, selon le RCP, dans diverses affections malignes. **À faibles doses**, le méthotrexate est également indiqué, selon le RCP, dans l'arthrite, le psoriasis et la maladie de Crohn. Ces utilisations sont abordées dans le chapitre (*9.2.1.*). Dans ces maladies chroniques, le méthotrexate est pris **une fois par semaine** seulement.
- Sur la base de plusieurs études cliniques, il est également utilisé en milieu hospitalier comme alternative à la chirurgie en cas de grossesse extra-utérine (utilisation *off-label*). Dans ce cas-là, une nouvelle grossesse dans les 3 premiers mois doit être évitée.[2]

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Abus d'alcool.
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Dépression médullaire préexistante (telle que hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie importante).
- Insuffisance rénale sévère, ainsi que insuffisance rénale modérée à fortes doses.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Néphropathie sévère, insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprime (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'AINS et d'acide acétylsalicylique (surtout aux doses analgésiques).
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'un IPP. Lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses, il est préférable d'arrêter temporairement l'IPP.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.
- Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*
- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale, de l'ionogramme, des tests hépatiques et de la bilirubine sont nécessaires.
- Éviter la consommation d'alcool en raison du risque accru de toxicité hépatique.
- En cas d'utilisation du méthotrexate à fortes doses, de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique est administré pour contrecarrer la toxicité hématologique (*"sauvetage folinique"*, *voir 14.2.2.7.*).

13.1.2.2. Analogues des purines

Les analogues des purines ont des effets antagonistes.

Positionnement

- La cladribine par voie intraveineuse ou sous-cutanée est indiquée, selon le RCP, dans la leucémie à tricholeucocytes. La cladribine par voie orale (Mavenclad®) est indiquée, selon le RCP, dans la sclérose en plaques: *voir 10.14.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Clofarabine: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Fludarabine: aussi anémie hémolytique; insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Cladribine: aussi syndrome grippal.
- Fludarabine et nélarabine: aussi neurotoxicité périphérique et centrale.
- Mercaptopurine: aussi hépatotoxicité, cristallurie.
- Tioguanine: aussi hépatotoxicité, maladie veino-occlusive hépatique, hypertension portale.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*
- Mercaptopurine:
  - diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K;

- ralentissement du métabolisme par les inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat), avec augmentation de la toxicité hématologique.

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.2.3. Analogues des pyrimidines

La capécitabine et le tégafur sont des prodrogues du fluorouracil.
Le tégafur est disponible sous forme d'association tégafur + giméracil + otéracil. Le giméracil ralentit le métabolisme du fluorouracil, l'otéracil diminue les effets indésirables du fluorouracil.
Le fluorouracil est aussi utilisé par voie locale (*voir 15.13.*).
La décitabine n'est plus commercialisée depuis mai 2026.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Azacitidine: aussi tumeurs hépatiques malignes (RCP).
- Capécitabine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur: déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (*voir la rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Azacitidine et décitabine: aussi réactions au site d'injection.
- Cytarabine: aussi vertiges, neurotoxicité centrale et périphérique, syndrome grippal, toxicité hépatique et rénale, rash, conjonctivite.
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur:
  - aussi stomatite, diarrhée, cardiotoxicité, ataxie cérébelleuse, rash, syndrome main-pied, irritation oculaire, œdèmes.
  - le syndrome main-pied, ainsi que le traitement en soi, peuvent s'accompagner d'une modification temporaire ou durable des empreintes digitales (avec une gêne possible lors de la reconnaissance biométrique).[3]
  - environ 5 à 8% de la population présente une **déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, pouvant être à l'origine d'une **toxicité fatale** lors de l'utilisation de ces médicaments.
- Gemcitabine: aussi syndrome hémolytique-urémique, œdème, cardiotoxicité, syndrome grippal, pneumopathie interstitielle.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur: augmentation de la toxicité en cas d'association à l'acide folinique ou l'acide folique.

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur : un dépistage du déficit en DPD est recommandé avant d'instaurer le traitement (RCP). Les taux sanguins d'uracile utilisés pour le phénotypage de la DPD doivent être interprétés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

13.1.2.4. Autres antimétabolites

Le pémétrexed, l'hydroxycarbamide, le raltitrexed et la trifluridine sont des antimétabolites. La trifluridine est uniquement disponible en association fixe avec le tipiracil, un inhibiteur du métabolisme de la trifluridine.
L'hydroxycarbamide est également utilisé dans les formes graves de la drépanocytose (*voir 2.3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Raltitrexed: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Rash.
- Dyspnée, pneumopathie interstitielle.
- Neuropathie.
- Hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*
- Pémétrexed: il est nécessaire d'administrer en même temps des corticostéroïdes, de l'acide folique et de la vitamine B_{12} en prévention de la toxicité et de réactions allergiques graves.

13.1.3. Antibiotiques antitumoraux

Certains antibiotiques produits par différentes souches de *Streptomyces* et trop toxiques pour être utilisés comme antibactériens, sont dotés de propriétés antitumorales.

13.1.3.1. Anthracyclines et mitoxantrone

Positionnement

- La mitoxantrone est indiquée, selon le RCP, dans certaines tumeurs et certaines formes de sclérose en plaques (*voir 10.14.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Traitement antérieur avec des doses cumulées maximales d'anthracyclines.
- Usage simultané avec une radiothérapie.
- Insuffisance cardiaque sévère; infarctus du myocarde récent; arythmies sévères.
- Doxorubicine, épirubicine, idarubicine : aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Idarubicine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).
- Pour l'administration intravésicale: également infection des voies urinaires; hématurie; tumeurs vésicales invasives; rétrécissement uréthral.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1*.
- Cardiotoxicité importante pouvant survenir jusqu'à plusieurs années après l'arrêt du traitement et généralement irréversible. La cardiotoxicité est dépendante entre autres de la dose totale cumulée.
- Stomatite, œsophagite.
- Fièvre élevée dans les 24 heures suivant l'administration.
- Nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation (antidote: dexrazoxane, *voir 13.7*.).
- Doxorubicine en liposomes pegylés: cardiotoxicité moins prononcée par rapport à la forme conventionnelle de doxorubicine, mais plus grande toxicité cutanéo-muqueuse, telle que syndrome main-pied et stomatite.
- Mitoxantrone: aussi coloration bleue des sclérotiques et des urines.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1*.

Interactions

- *Voir 13.1*.

Précautions particulières

- *Voir 13.1*.
- Un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est nécessaire.

13.1.3.2. Bléomycine

Positionnement

- La bléomycine est indiquée, selon le RCP, dans diverses tumeurs.
- La bléomycine est également utilisée par voie intralésionnelle dans le traitement local des verrues récalcitrantes et dans le cancer de la peau non-mélanome, sur la base de preuves limitées (indications ne figurant pas dans le RCP).[4 5]
- La bléomycine peut aussi être utilisée en cas de péricardite maligne[4] , par voie intrapéricardique (indication ne figurant pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité pulmonaire, allant jusqu'à la fibrose pulmonaire.
- Stomatite, œsophagite.
- Hyperkératose, hyperpigmentation de la peau.
- Une extravasation pendant l'administration intraveineuse peut causer de fortes douleurs, des lésions tissulaires et une nécrose.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*
- Syndrome de Raynaud en cas d'association à la vinblastine.
- Augmentation de la toxicité pulmonaire en cas d'association au cisplatine.

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.3.3. Mitomycine

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité pulmonaire allant jusqu'à la fibrose pulmonaire, toxicité rénale, stomatite, syndrome hémolytique urémique.
- Ulcération en cas d'extravasation.

Grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.4. Inhibiteurs de la topo-isomérase

13.1.4.1. Inhibiteurs de la topo-isomérase 1

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Irinotécan: aussi maladies inflammatoires de l'intestin, obstruction intestinale, insuffisance hépatique. Pour l'irinotécan sous forme liposomale (Onivyde®), aucune contre-indication spécifique n'est mentionnée.
- Topotécan: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Toxicité hématologique sévère.
- Irinotécan: aussi diarrhée sévère, diminution d'appétit, fièvre, syndrome cholinergique (rhinite, sialorrhée, sudation, bradycardie, myosis, hyperpéristaltisme) pouvant provoquer une déshydratation; augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques.
- Topotécan: aussi fatigue, diarrhée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*
- L'allaitement est contre-indiqué jusqu'à 1 mois après la dernière administration d'irinotécan sous forme liposomale.

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.4.2. Inhibiteurs de la topo-isomérase 2

Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2 qui est proposé comme antidote en cas d'extravasation des anthracyclines, est discuté en *13.7.*; l'étoposide est discuté ici.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Neurotoxicité périphérique et centrale, toxicité hématologique sévère, hypotension en cas d'administration intraveineuse.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.5. Inhibiteurs des microtubules

13.1.5.1. Alcaloïdes de la pervenche

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vincristine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Constipation et parfois iléus paralytique.
- Syndrome d'une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), avec hyponatrémie à doses élevées.
- Nécrose importante avec ulcération en cas d'extravasation.
- Vinblastine et vincristine: aussi toxicité neurologique centrale et périphérique, avec troubles du système nerveux autonome. Avec la vincristine, la dépression médullaire est moins prononcée, mais la neurotoxicité est plus prononcée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*
- Vinblastine: syndrome de Raynaud en cas d'association à la bléomycine.

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.5.2. Taxanes

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Cabazitaxel, docétaxel: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Augmentation de la perméabilité capillaire avec hypotension et œdème.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Polynévrite.
- Altération des ongles, y compris décollement des ongles.

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.1.*

Interactions

- *Voir 13.1.*

Précautions particulières

- *Voir 13.1.*
- L'administration de taxanes doit être précédée de celle de corticostéroïdes en prévention de réactions d'hypersensibilité et d'hyperperméabilité capillaire.

13.1.5.3. Éribuline

L'éribuline est un analogue de l'halichondrine, une substance isolée d'une éponge marine.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables associés à la plupart des agents chimiothérapeutiques, *voir 13.1.*
- Neuropathie périphérique.

Grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 13.1.*

13.1.6. Associations d'antitumoraux

Il s'agit de l'association de daunorubicine et cytarabine sous forme liposomale.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Pour la cytarabine, *voir 13.1.2.3.*.
- Contrairement à la cytarabine sous forme non-liposomale, la cytarabine liposomale ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Pour la daunorubicine, *voir 13.1.3.1.*.

13.2. Thérapie ciblée

13.2.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux suivants sont abordés ici:

- Anticorps dirigés contre les lymphocytes B: rituximab (via le CD20), obinutuzumab (via le CD20), tafasitamab (via le CD19).
- Anticorps anti-CD38: daratumumab, isatuximab.
- Anticorps anti-EGFR: cétuximab, panitumumab, amivantamab (anticorps bispécifique anti-EGFR/MET).
- Anticorps anti-HER2: trastuzumab, pertuzumab, pertuzumab + trastuzumab.
- Médicaments anti-angiogenèse: bévacizumab (via le VEGF-A), ramucirumab (via le VEGFR-2).
- Autres: élotuzumab (anti-SLAMF7), mogamulizumab (anti-CCR4), dinutuximab (anti-GD2), zolbétuximab (anti CLDN18.2).

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les anticorps monoclonaux font partie des "thérapies ciblées". Les anticorps monoclonaux discutés ici ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Ils agissent en attaquant directement les cellules tumorales, en modulant la réponse immunitaire (élotuzumab, mogamulizumab) ou en inhibant l'angiogenèse tumorale (bévacizumab, ramucirumab). Certains anticorps monoclonaux sont

souvent associés à d'autres traitements antitumoraux, tels que la chimiothérapie.

- Les anticorps monoclonaux qui stimulent le système immunitaire à réagir contre le cancer sont mentionnés au point *13.3.*.
- Les anticorps monoclonaux associés à un médicament cytotoxique sont abordés au point *13.2.2.*.
- Le bévacizumab est aussi parfois utilisé *off-label* dans la dégénérescence maculaire (*voir 16.9.*).[6]
- L'obinutuzumab est aussi indiqué, selon le RCP, dans la néphrite lupique.
- Le rituximab est aussi indiqué, selon le RCP, dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission (*voir 9.2.*), la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique (pour le MabThera®) et le pemphigus.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Amivantamab: toxicité dermatologique (notamment rash, toxicité unguéale), réactions liées à la perfusion, hypoalbuminémie, œdèmes, stomatite, troubles gastro-intestinaux, hypocalcémie, augmentation des enzymes hépatiques, myalgies, effets indésirables oculaires (notamment kératite), thromboembolie veineuse (surtout en association avec le lazertinib). Des cas de pneumopathie interstitielle et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés.
- Bévacizumab: hypertension, hémorragies (épistaxis, hémorragies associées à la tumeur telles qu'hémorragie gastro-intestinale), retard de cicatrisation, thromboembolie, protéinurie, diarrhée, vomissements, stomatite, perforation gastro-intestinale, fistules, troubles hématologiques, infections, réactions liées à la perfusion, hypomagnésémie; des cas d'ostéonécrose de la mâchoire et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportés.
- Cétuximab: toxicité dermatologique, hypomagnésémie, hypocalcémie, troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques, réactions liées à la perfusion, effets indésirables oculaires; peu fréquent: thromboembolie veineuse et pneumopathie interstitielle.
- Daratumumab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections (notamment pneumonie), troubles gastro-intestinaux, hypertension, neuropathie périphérique.
- Dinutuximab: douleurs neuropathiques sévères, neuropathie périphérique, agitation, anxiété, réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections, troubles visuels, extravasation capillaire avec hypotension.
- Elotuzumab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections (notamment pneumonie), diarrhée, troubles psychiques, thrombose veineuse profonde, hypoesthésie. L'élotuzumab pourrait exposer à des tumeurs malignes secondaires.
- Isatuximab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections (notamment pneumonie), troubles gastro-intestinaux, hypertension, fibrillation auriculaire. L'isatuximab pourrait exposer à des tumeurs malignes secondaires.
- Mogamulizumab: réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections graves, troubles gastro-intestinaux, hypothyroïdie, augmentation des enzymes hépatiques, syndrome de lyse tumorale.
- Obinutuzumab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections, effets indésirables dermatologiques, syndrome de lyse tumorale, troubles électrolytiques, arythmies cardiaques, hypertension, dysurie, incontinence urinaire, anomalies de la coagulation, cancer de la peau non-mélanome; rarement leucoencéphalopathie multifocale progressive.

- Panitumumab: toxicité dermatologique, troubles gastro-intestinaux, réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections, troubles électrolytiques (notamment hypomagnésémie), effets indésirables oculaires, thromboembolie veineuse; peu fréquent: pneumopathie interstitielle.
- Pertuzumab: toxicité cardiaque (réversible), troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, réactions liées à la perfusion, neuropathie périphérique, effets indésirables dermatologiques; peu fréquent: pneumopathie interstitielle.
- Ramucirumab: hypertension, hémorragies (épistaxis, hémorragies associées à la tumeur telles qu'hémorragie gastro-intestinale), retard de cicatrisation, évènements thromboemboliques artériels, protéinurie, œdème périphérique, stomatite, diarrhée, occlusion intestinale, perforations gastro-intestinales, fistules, troubles électrolytiques, troubles hématologiques, infections, réactions liées à la perfusion, encéphalopathie hépatique dans le cancer du foie, hypothyroïdie ; des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportés.
- Rituximab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections, syndrome de lyse tumorale, troubles électrolytiques, effets indésirables cardiovasculaires tels qu'hypertension, hypotension, arythmies cardiaques ; cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, pneumopathie interstitielle et réactions cutanées graves telles que nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
- Tafasitamab: troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections, réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques, réactions cutanées, troubles électrolytiques, augmentation de la créatinine sérique, paresthésie, dysgueusie, cancers de la peau (carcinome basocellulaire), syndrome de lyse tumorale; cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive.
- Trastuzumab: toxicité cardiaque (réversible), réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, troubles rénaux, symptômes neurologiques tels que paresthésie et dysgueusie, douleurs musculo-squelettiques, troubles dermatologiques (notamment alopécie, éruptions cutanées, altération des ongles), troubles oculaires, troubles psychiques (insomnie, anxiété, dépression), mastite, troubles pulmonaires, y compris pneumopathie interstitielle.
- Zolbétuximab: réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, hypersialorrhée, diminution de l'appétit, perte de poids, œdème périphérique, hypoalbuminémie, hypertension, frissons,

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation de ces anticorps monoclonaux pendant la grossesse est **généralement déconseillée.** Pour certains médicaments, la grossesse est une **contre-indication.**
  - L'utilisation pendant la grossesse est peu documentée. Ces anticorps IgG traversent à peine le placenta au cours du premier trimestre, mais leur passage placentaire augmente à partir du deuxième trimestre, entraînant une exposition fœtale.
  - Les risques pour le fœtus et le nouveau-né dépendent de la cible de l'anticorps (par exemple, interférence avec l'angiogenèse ou le système immunitaire).
  - Une **contraception** efficace est requise avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée de cette période, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **généralement déconseillé** pendant le traitement par ces anticorps monoclonaux et pendant une certaine période après la dernière administration (pour la durée de cette période, voir le RCP).
  - Les anticorps monoclonaux sont des protéines de haut poids moléculaire qui peuvent passer en faibles quantités dans le lait maternel. L'absorption orale chez le nourrisson est probablement minime en raison de leur dégradation dans le tractus gastro-intestinal, mais un risque de toxicité ne

peut être totalement exclu.
- Les risques potentiels pour le nourrisson sont liés à la cible de l'anticorps (par exemple, effets sur le système immunitaire ou la croissance).

Interactions

- Le risque d'interactions pharmacocinétiques est minime. Les anticorps monoclonaux ne sont pas métabolisés par les isoenzymes du CYP450 et ne sont pas des substrats des protéines transporteuses telles que la P-gp.

Précautions particulières

- Avec certains anticorps monoclonaux, on administre une dose de charge, et vu le risque de réactions d'hypersensibilité, la première dose est administrée plus lentement. Le patient doit être suivi de près. On administre parfois une prémédication comme des antihistaminiques et des corticostéroïdes.
- Les inhibiteurs de HER2 (trastuzumab, pertuzumab) peuvent entraîner une cardiotoxicité, en particulier chez les patients ayant préalablement été exposés aux anthracyclines. La fonction cardiaque (FEVG) doit être surveillée avant et pendant le traitement, et quelque temps après.
- Anti-angiogéniques (bévacizumab, ramucirumab):
  - Il est nécessaire de contrôler la tension artérielle et de surveiller la protéinurie.
  - Il existe un risque accru d'hémorragies (graves) et de perforations gastro-intestinales; prudence en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants ou d'antiagrégants.
  - Le traitement doit être interrompu avant et après une intervention chirurgicale programmée, en raison du risque de troubles de la cicatrisation.
- Anticorps anti-EGFR (cétuximab, panitumumab, amivantamab):
  - Électrolytes: surveillance des électrolytes (en particulier le magnésium) pendant et après le traitement, principalement pour le cétuximab et le panitumumab.
  - Peau: des mesures préventives et/ou un traitement précoce des réactions cutanées sont recommandés.
  - Exposition au soleil: une protection solaire est recommandée.
  - Yeux: les patients présentant des symptômes évocateurs de kératite (douleur et rougeur oculaire) doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologue.
  - Amivantamab: précautions à prendre lors de l'administration en raison du risque de réactions à la perfusion, en particulier lors de la première administration
- Anticorps dirigés contre les lymphocytes B (rituximab, obinutuzumab, tafasitamab):
  - Une surveillance des infections et un dépistage de la réactivation du VHB sont nécessaires en raison de la déplétion prolongée en lymphocytes B.
  - Les vaccins vivants sont contre-indiqués jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B et les vaccinations (avec des vaccins non vivants) doivent de préférence être achevées avant le début du traitement.
  - Attention aux symptômes neurologiques évocateurs d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une pathologie rare mais grave.

13.2.2. Conjugués anticorps-médicaments (ADC)

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les conjugués anticorps-médicaments (ADC) sont des traitements ciblés contre le cancer qui associent un anticorps monoclonal à un médicament cytotoxique via une molécule de liaison (« linker »). L'anticorps est conçu pour cibler la toxine sur les cellules tumorales, mais les tissus sains peuvent également être exposés (par exemple en raison d'une libération prématurée, d'une faible expression des antigènes sur les

cellules normales ou d'une diffusion de la molécule cytotoxique vers les cellules voisines).
- Le profil d'effets indésirables dépend de l'anticorps, du linker et du médicament cytotoxique.
- Les ADC sont souvent administrés en combinaison avec d'autres médicaments antitumoraux.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- **Grossesse et allaitement.**
- Inotuzumab ozogamicine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Brentuximab védotine: neuropathie périphérique, troubles hématologiques, réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, troubles de la fonction hépatique, éruptions cutanées, prurit, hyperglycémie; cas de syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pancréatite aiguë, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité grave et leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
- Enfortumab védotine: neuropathie périphérique, troubles gastro-intestinaux, anémie, réactions liées à la perfusion, effets indésirables dermatologiques tels qu'alopécie et éruptions cutanées, sécheresse oculaire, augmentation des enzymes hépatiques, hyperglycémie (y compris acidocétose avec issue fatale), pneumopathie interstitielle, réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.
- Gemtuzumab ozogamicine: hémorragies (notamment épistaxis, hémorragies gastro-intestinales et au niveau du système nerveux central), troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux (y compris stomatite), réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, hépatotoxicité (y compris maladie veino-occlusive hépatique), éruptions cutanées, prurit, hyperglycémie.
- Inotuzumab ozogamicine: hémorragies (notamment épistaxis, hémorragies gastro-intestinales et au niveau du système nerveux central), troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, hépatotoxicité (y compris maladie veino-occlusive hépatique), **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** (*voir Intro.6.2.2.*).
- Polatuzumab védotine: neuropathie périphérique, troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, effets indésirables dermatologiques tels qu'alopécie et éruptions cutanées, réactions liées à la perfusion, hépatotoxicité, hypokaliémie.
- Sacituzumab govitécan: troubles gastro-intestinaux (y compris vomissements et diarrhée sévère), troubles hématologiques, infections, réactions liées à la perfusion, effets indésirables dermatologiques tels qu'alopécie, éruptions cutanées et prurit, arthralgies, hyperglycémie, insomnie, anxiété, dysgueusie.
- Trastuzumab déruxtécan: toxicité cardiaque (dysfonctionnement ventriculaire gauche), troubles hématologiques, infections respiratoires, pneumopathie interstitielle, troubles gastro-intestinaux, effets indésirables dermatologiques tels qu'alopécie et éruptions cutanées, troubles visuels, sécheresse oculaire, douleurs musculo-squelettiques, œdème périphérique, augmentation des enzymes hépatiques, réactions liées à la perfusion, dysgueusie.
- Trastuzumab emtansine: toxicité cardiaque (dysfonctionnement ventriculaire gauche), neuropathie périphérique, infections urinaires, pneumopathie interstitielle, troubles hématologiques, hémorragies (notamment au niveau du système nerveux central, des poumons et gastro-intestinales), troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, effets indésirables dermatologiques tels qu'alopécie, éruptions cutanées, altération des ongles, effets indésirables oculaires, dysgueusie, œdème périphérique, réactions liées à la perfusion, augmentation des enzymes hépatiques, des cas d'hépatotoxicité grave ont été rapportés.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation des ADC pendant la grossesse est **contre-indiquée.** Le risque est particulièrement significatif avec les ADC contenant des anticorps ciblant HER-2 (trastuzumab-déruxtécan, trastuzumab-emtansine), compte tenu de la fœtotoxicité connue des anticorps anti-HER2.
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Futurs pères:
  - Il est recommandé aux hommes traités de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
  - La plupart des RCP recommandent aux hommes traités de se faire conseiller sur la façon de préserver leur fertilité avant le traitement (cryoconservation de sperme).

Interactions

- La plupart des ADC ne présentent pas d'interactions CYP via la composante anticorps. Ce type d'interactions est toutefois possible via la composante cytotoxique. Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.* et au RCP de chaque médicament.
- Inotuzumab ozogamycine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- ADC contenant des anticorps anti-HER2 (trastuzumab-déruxtécan et trastuzumab-emtansine): surveiller la fonction cardiaque (FEVG) avant et pendant le traitement.
- Trastuzumab-déruxtécan : peut provoquer une pneumopathie interstitielle ou une pneumopathie inflammatoire, avec parfois une issue fatale. L'apparition ou l'aggravation d'une toux ou d'une dyspnée nécessite une évaluation immédiate et l'arrêt temporaire du traitement.

13.2.3. Inhibiteurs de protéines kinases

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique "*Positionnement*" du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les inhibiteurs de protéines kinases influencent certains mécanismes impliqués dans le développement, la croissance et la dissémination métastatique du cancer. Le mécanisme d'action de ces substances à bas poids moléculaire (*small molecules*) repose sur l'inhibition de protéines kinases au niveau de divers récepteurs de facteurs de croissance (médicaments dont le nom se termine par le suffixe "-nib") ou des kinases dépendantes des cyclines (anti-CDK4/6).
- Ils sont classés selon leur mode d'action spécifique, en inhibiteurs de l'ALK, inhibiteurs de BCR-ABL, inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de l'EGFR, inhibiteurs de FLT3, inhibiteurs de JAK, inhibiteurs de MEK, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de PI3K, inhibiteurs de VEGFR ou sous le chapitre divers.
- Les inhibiteurs de protéines kinases étant administrés par voie orale, ils nécessitent une vigilance accrue des professionnels de santé en soins ambulatoires.
- Les inhibiteurs de protéines kinases sont également utilisés dans le cadre de maladies immunitaires: *voir 12.3.2.5.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidénib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Les effets indésirables suivants sont observés avec de nombreux inhibiteurs de protéines kinases:
  - Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
  - Fatigue.
  - Eruptions cutanées, troubles visuels.
  - Dépression de la moelle osseuse avec neutropénie (risque d'infections sévères), anémie, thrombocytopénie (risque d'hémorragies).
  - Troubles hépatiques.
  - **Allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes. Les molécules suivantes exposent à ce risque: le bosutinib, le céritinib, le crizotinib, l'entrectinib, l'ivosidénib, le lenvatinib, le nilotinib, l'osimertinib, le quizartinib, le ribociclib, le selpercatinib, le tépotinib, le vandétanib et le vémurafénib. Ce risque pourrait également être associé à l'asciminib, au cabozantinib, au dabrafénib, au dasatinib, à l'encorafénib, au giltéritinib, au lapatinib, au lorlatinib, à la midostaurine, au pazopanib, au sorafénib et au sunitinib. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*.
  - **Pour des informations plus détaillées, voir les RCP**

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.**
  - Une contraception efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Prudence en cas d'utilisation de compléments à base de plantes et autres compléments alimentaires. Pour un aperçu des interactions avec la phytothérapie, consultez *About Herbs-database* du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*.
- Les aliments et les médicaments qui influencent le pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H_2, les antiacides) peuvent modifier l'absorption des inhibiteurs de protéines kinases (effet qui dépend du médicament).
- Divers inhibiteurs de protéines kinases donnent lieu à un **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (voir rubrique *"Effets indésirables"*), lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou lorsque les concentrations sont augmentées par inhibition du métabolisme.
- Majoration du risque hémorragique en cas d'association avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires: cet effet concerne certains inhibiteurs de protéines kinases, en particulier les inhibiteurs de BTK, mais peut aussi se produire, à des degrés divers, avec les molécules qui bloquent l'angiogénèse (notamment le fruquintinib, l'axitinib, le cabozantinib, le lenvatinib, le pazopanib, le sorafénib et le sunitinib).

- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*. ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques (telles que celles impliquant les transporteurs OATP ou BCRP.

Précautions particulières

- Voir RCP.

13.2.3.1. Inhibiteurs de l'ALK

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.2. Inhibiteurs de BCR-ABL

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.3. Inhibiteurs de BRAF

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.
Les inhibiteurs de BRAF (dabrafénib, encorafénib, vémurafénib) sont souvent utilisés en association avec les inhibiteurs de MEK (*voir 13.2.3.9.*).

13.2.3.4. Inhibiteurs de BTK

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.5. Inhibiteurs de CDK 4/6

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.6. Inhibiteurs de l'EGFR

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.7. Inhibiteurs de FLT3

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.8. JAK-inhibitoren

- Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.
- Les inhibiteurs de JAK sont également utilisés dans le traitement de maladies auto-immunes (*voir 12.3.2.5.1.*).
- Le ruxolitinib est également utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.
- Le ruxolitinib à usage topique est abordé au point *15.12.*.

13.2.3.9. Inhibiteurs de MEK

Pour des informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.
Les inhibiteurs de MEK (binimétinib, cobimétinib, tramétinib) sont souvent utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF (*voir 13.2.3.3.*).

13.2.3.10. Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR sont également utilisés comme immunosuppresseurs dans le cadre d'une transplantation: *voir 12.3.1.6.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- *Voir 13.2.3.*

Effets indésirables

- *Voir 13.2.3.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 13.2.3.*

Interactions

- *Voir 13.2.3.*
- Risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'IECA.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR.

Précautions particulières

- Voir RCP.

13.2.3.11. Inhibiteurs de PI3K

Pour les informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.

13.2.3.12. Inhibiteurs de VEGFR

Pour les informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.
Les inhibiteurs de VEGFR bloquent l'angiogenèse. Ce chapitre concerne le fruquintinib. Il existe aussi d'autres inhibiteurs de protéines kinases qui inhibent le VEGFR mais ces médicaments ciblent également d'autres récepteurs (inhibiteurs multikinases). Ces médicaments-là sont abordés au chapitre *13.2.3.13.* (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib).

13.2.3.13. Divers inhibiteurs de protéines kinases

Pour les informations générales sur les inhibiteurs de protéines kinases: *voir 13.2.3.*.
Ce chapitre regroupe les autres inhibiteurs de protéines kinases, non repris dans les sous-groupes spécifiques décrits précédemment. Il s'agit des:
- Inhibiteurs multikinases: cabozantinib, lenvatinib, nintédanib, pazopanib, régorafénib, sorafénib, sunitinib, vandétanib.
- Inhibiteurs sélectifs de cibles spécifiques: entrectinib et larotrectinib (TRK), erdafitinib et pémigatinib (FGFR), ivosidénib (IDH1), riprétinib (KIT, PDGFRA), selpercatinib (RET), tépotinib (MET).

13.2.4. Inhibiteurs de PARP

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les inhibiteurs de PARP font partie des thérapies ciblées. Ils empêchent l'action d'une protéine (PARP) qui répare les dommages de l'ADN.
- L'association niraparib (inhibiteur de PARP) + abiratérone (antiandrogène) est abordée au chapitre *13.4.5.*.

Indications (synthèse du RCP)

- **Voir RCP.**

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, troubles du goût.
- Fatigue, céphalées, vertiges,élévation de la créatininémie.
- Hémopathies malignes secondaires (syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA)).
- Niraparib: aussi hypertension, tachycardie, rash, toux, dyspnée , infections, troubles psychiatriques (notamment insomnie), douleurs musculo-squelettiques, hypokaliémie, stomatite, perte de poids, photosensibilisation, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité, élévation des enzymes hépatiques, peu fréquent: pneumopathie inflammatoire, rare: syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).
- Olaparib: aussi hypertension, douleurs musculo-squelettiques, rash, toux, dyspnée, élévation des transaminases et cas d'atteinte hépatique, réactions d'hypersensibilité, thromboembolie veineuse et parfois pneumopathie.
- Rucaparib: aussi photosensibilisation, déshydratation, stomatite, dyspnée, éruption cutanée, élévation des enzymes hépatiques, hypercholestérolémie, réactions d'hypersensibilité, occlusion intestinale.
- Talazoparib: aussi alopécie, stomatite, thromboembolie veineuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée** en raison du risque d'**effets tératogènes.**
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.* ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques (telles que celles impliquant les transporteurs OATP ou BCRP).

Précautions particulières

- Il est recommandé de contrôler régulièrement la formule sanguine en raison du risque de myélosuppression.
- Niraparib: il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, en particulier au début du traitement.
- Rucaparib: il est conseillé de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.

13.2.5. Inhibiteurs du protéasome

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les inhibiteurs du protéasome font partie des thérapies ciblées. Ils inhibent l'action du protéasome, une structure cellulaire responsable de la dégradation des protéines dans la cellule.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, fatigue et infections (notamment herpès zoster).
- Toxicité cardiaque (surtout avec le carfilzomib) et toxicité pulmonaire.
- Rare: syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), syndrome de lyse tumorale et micro-angiopathie thrombotique.
- Bortézomib: aussi neuropathie périphérique (parfois accompagnée de symptômes autonomes tels qu' une hypotension); dyspnée, éruptions cutanées et douleurs musculo-squelettiques.
- Carfilzomib: aussi toxicité cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, ischémie, hypertension), dyspnée et réactions à la perfusion; insuffisance rénale aiguë.
- Ixazomib: aussi neuropathie périphérique, éruptions cutanées, œdème périphérique et troubles musculo-squelettiques; rare: réactions cutanées graves.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.** En cas de traitement combiné avec le lénalidomide, les conditions du programme de prévention de la grossesse du lénalidomide doivent être remplies.
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques.

Précautions particulières

- Contrôler régulièrement la formule sanguine en raison du risque de toxicité hématologique.
- Une prophylaxie contre le zona est recommandée pendant le traitement.
- Bortézomib, ixazomib: attention aux signes de neuropathie périphérique.
- Carfilzomib: prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires; contrôler la tension artérielle et les signes d'insuffisance cardiaque; surveiller la fonction rénale et l'état d'hydratation.
- Ixazomib: prudence en cas de troubles de la fonction hépatique; il peut être nécessaire de surveiller les enzymes hépatiques.

13.2.6. Inhibiteurs de la voie de signalisation *Hedgehog*

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique Positionnement du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog font partie des thérapies ciblées. Ils bloquent la

transduction du signal Hedgehog en agissant sur des composants de la voie Hh (par exemple, la protéine SMO), ce qui freine la prolifération et la survie des cellules tumorales.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Toxicité musculaire (spasmes musculaires, myalgies, augmentation de la créatine kinase).
- Alopécie, prurit, éruptions cutanées, fatigue.
- Troubles gastro-intestinaux, perte de poids, troubles du goût, élévation des enzymes hépatiques.
- Aménorrhée.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée** en raison d'**effets tératogènes**; les conditions du **programme de prévention de la grossesse** doivent être remplies pour ces médicaments
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Prudence avec les médicaments susceptibles de provoquer une toxicité musculaire (tels que les statines).
- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*, ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques (telles que celles impliquant les transporteurs OATP).

Précautions particulières

- Voir RCP.

13.3. Immunothérapie

13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Ce chapitre concerne les médicaments suivants:
- Inhibiteurs de CTLA-4: ipilimumab, trémélimumab.
- Inhibiteurs de PD-1: dostarlimab, cémiplimab, nivolumab, pembrolizumab, tislélizumab.
- Inhibiteurs de PD-L1: atézolizumab, avélumab, durvalumab.
- Associations: nivolumab (PD-1) + rélatlimab (inhibiteur de LAG-3).

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont des anticorps monoclonaux qui inhibent les

régulateurs négatifs de l'activation cellulaire T, renforçant ainsi la réponse immunitaire contre les cellules tumorales (*voir Folia de juillet 2019*).
- Selon l'indication, ces médicaments sont utilisés seuls ou en association avec d'autres traitements antitumoraux.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Effets indésirables

- **Des réactions immunitaires peuvent se produire, dont les premiers symptômes sont souvent aspécifiques, quel que soit le moment de leur apparition pendant le traitement (voir Précautions particulières).**
- Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à un choc anaphylactique.
- Les effets indésirables liés au système immunitaire peuvent toucher n'importe quel organe et se manifester, dans de rares cas, jusqu'à **plusieurs mois après la dernière administration.** En général, il s'agit de réactions cutanées (éruptions cutanées, prurit), mais d'autres effets indésirables liés au système immunitaire sont possibles, notamment endocrinopathie (par exemple, dysfonctionnement de la thyroïde), pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, neuropathie, méningo-encéphalite, arthrite.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **déconseillée** compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (activation immunitaire). Pour des informations générales concernant les anticorps monoclonaux, voir le chapitre *13.2.1.*, rubrique *"Grossesse et allaitement"*.
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **déconseillé** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Immunosuppresseurs (par ex. corticostéroïdes): à éviter si possible avant l'initiation du traitement (impact potentiel sur l'efficacité); ils peuvent toutefois être utilisés en cas d'effets indésirables immunologiques.
- Les anticorps monoclonaux ne sont pas métabolisés par les isoenzymes du CYP450 et ne sont pas des substrats des protéines transporteuses telles que la P-gp.

Précautions particulières

- Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent se présenter **dans tous les systèmes organiques. Les premiers symptômes en sont souvent aspécifiques, quel que soit le moment de leur apparition pendant le traitement: diarrhée et/ou douleurs abdominales, céphalées non spécifiques, toux et dyspnée (***voir Folia de juillet 2019***). Le traitement de ces effets indésirables fait partie des soins spécialisés. La vigilance et un renvoi rapide en milieu hospitalier sont d'une grande importance.**

13.3.2. Thérapies cellulaires

13.3.2.1. Thérapies cellulaires CAR-T

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13.*

Médicaments antitumoraux.

- Les thérapies cellulaires CAR-T sont constituées de lymphocytes T génétiquement modifiés dotés de “récepteurs d’antigènes chimériques” (CAR). Le CAR à la surface des lymphocytes T reconnaît certaines protéines spécifiques présentes sur les cellules cancéreuses et s’y lie, déclenchant ainsi une réponse immunitaire.
- Les thérapies CAR-T actuellement autorisées en Belgique sont des cellules CAR-T autologues ciblant le CD19 ou le BCMA. Elles sont indiquées pour certaines hémopathies malignes. Il s’agit d’une administration unique, après un court prétraitement par chimiothérapie lymphodéplétive.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Les contre-indications liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

Effets indésirables

- La plupart des patients présentent un **syndrome de relargage des cytokines (SRC)**, mais la gravité en est très variable. Les premiers symptômes évocateurs sont notamment: fièvre, hypotension, tachycardie, frissons et hypoxie. Des SRC sévères, y compris des cas fatals ou engageant le pronostic vital, sont fréquemment observés.
- Le SRC peut être associé à une défaillance d’organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire) et à une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes. Dans certains cas, un syndrome d'activation des macrophages et une lymphohistiocytose hémophagocytaire peuvent survenir.
- Des **troubles neurologiques** sont fréquemment observés: par exemple, encéphalopathie, tremblements, ataxie, délire, hémiparésie, crises d'épilepsie. Ces effets indésirables neurologiques peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals.
- Des infections sont fréquemment observées. On observe aussi un risque accru de réactivation virale (par exemple du virus de l'hépatite B).
- Troubles hématologiques (y compris cytopénies prolongées), coagulopathie, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, troubles électrolytiques, hyperglycémie, hypoalbuminémie, diminution du taux d’immunoglobulines.
- Troubles gastro-intestinaux, troubles respiratoires, troubles psychiatriques, troubles cardiaques, hypertension, thrombose, dysfonction motrice, douleurs musculaires, atteinte rénale, éruption cutanée, œdème, douleur, déficience visuelle, réactions d'hypersensibilité.
- Rare: syndrome de lyse tumorale et malignités secondaires (*voir Folia de janvier 2026*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **déconseillée.** Avant d'instaurer le traitement, il faut exclure une grossesse éventuelle.
  - En matière de contraception, nous renvoyons aux recommandations relatives à la chimiothérapie lymphodéplétive; les données disponibles ne permettent pas de déterminer la durée de contraception après une thérapie CAR-T.
- Allaitement:
  - L'allaitement est **déconseillé.**

Interactions

- Les immunosuppresseurs systémiques (tels que les corticostéroïdes) peuvent réduire l’expansion et l'efficacité des cellules CAR-T et doivent être évités avant la perfusion, sauf en cas d'absolue nécessité; ils peuvent toutefois être utilisés pour traiter les effets indésirables immunologiques.

Précautions particulières

- Avant le prélèvement des globules blancs, un dépistage du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH doit être réalisé.
- Du tocilizumab doit être disponible dans l'établissement de santé qualifié, à utiliser en cas de SRC.
- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant au moins les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'effets neurologiques et d'autres toxicités.
- Les patients doivent rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques.
- Les cytopénies peuvent être présentes pendant plusieurs semaines après le traitement.
- Les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.
- L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant la thérapie CAR-T et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement.

13.3.2.2. Diverses thérapies cellulaires

13.3.2.2.1. Tabélecleucel

Le tabélecleucel est une immunothérapie à lymphocytes T allogéniques spécifiquement dirigée contre les cellules infectées par le virus d'Epstein-Barr dans le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Syndrome de relargage des cytokines (CRS).
- Neurotoxicité.
- Troubles hématologiques (les cytopénies peuvent persister pendant plusieurs semaines).
- Infections (infections des voies respiratoires supérieures, infections cutanées).
- Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), poussée tumorale.
- Troubles de la fonction hépatique, troubles gastro-intestinaux, troubles électrolytiques, fatigue, douleurs musculo-squelettiques, diminution de l'appétit, troubles psychiques, tachycardie, hypotension, effets indésirables dermatologiques, augmentation de la créatininémie et de la LDH.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **déconseillée** en raison du manque de données et d'un risque potentiel pour le fœtus. Avant d'instaurer le traitement, il faut exclure une grossesse éventuelle.
- Allaitement:
  - L'allaitement est **déconseillé.** On ignore si le tabélecleucel est excrété dans le lait maternel; un risque pour l'enfant ne peut être exclu.

Interactions

- Immunosuppresseurs (par exemple corticostéroïdes): ces médicaments peuvent influencer l'efficacité du traitement; la dose du corticostéroïde doit être réduite si possible.

Précautions particulières

- Surveiller étroitement les patients, pendant et après l'administration, afin de déceler tout signe de CRS, de neurotoxicité, d'infections ou d'une GvHD.
- Le tabélecleucel étant une thérapie allogénique à base de lymphocytes T provenant d'un donneur, il existe un risque de GvHD. À l'apparition de symptômes tels qu'un rash cutané, une diarrhée ou des troubles de la fonction hépatique, une évaluation rapide s'impose.
- Éviter l'administration de vaccins vivants atténués pendant au moins 6 semaines avant le début du traitement et jusqu'à la restauration de l'immunité.

13.3.2.2.2. Méthoxsalène

Le méthoxsalène est un agent photosensibilisant utilisé ex vivo (photophérèse extracorporelle) dans le traitement du lymphome cutané T.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Complications oculaires (cataracte, chorio-rétinite).
- Réactions phototoxiques (par exemple prurit ou érythème).
- Infections, hypotension, troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.**
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme pendant le traitement et pendant respectivement 6 mois (femme) et 3 mois (homme) après la fin du dernier cycle de traitement par photophérèse.
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement.

Interactions

- La prise concomitante d'agents photosensibilisants ou cytotoxiques (voir RCP) augmente le risque de phototoxicité.
- Pour un aperçu des interactions CYP, se reporter au *Tableau Ic. dans Intro 6.3*.

Précautions particulières

- Les yeux des patients doivent être protégés de la lumière UVA par des lunettes de soleil enveloppantes opaques aux UVA pendant le traitement et jusqu'à 24 heures après.
- L'exposition de la peau au soleil doit être évitée pendant les 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.
- Prudence chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires, en raison des modifications hémodynamiques possibles pendant la circulation extracorporelle.
- En cas d'hypertriglycéridémie (> 300 mg/dl), l'efficacité de la photophérèse peut être réduite; les patients doivent être à jeun avant le traitement.
- En cas de troubles de la fonction hépatique, la demi-vie du méthoxsalène peut être prolongée, entraînant une photosensibilité prolongée; les précautions contre l'exposition au soleil doivent alors être prolongées

si nécessaire.

13.3.3. Anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Ce chapitre reprend les médicaments suivants:

- Cible CD19: blinatumomab.
- Cible CD20: épcoritamab, glofitamab et mosunétuzumab.
- Cible BCMA: elranatamab et teclistamab.
- Autres cibles: tebentafusp (cible gp100), talquétamab (cible GPRC5D).

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les "anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T" sont de nouvelles formes d'immunothérapie qui visent la mort cellulaire efficace des cellules tumorales médiée par les lymphocytes T. Ces anticorps bispécifiques se lient simultanément aux lymphocytes T (via CD3) et à des antigènes spécifiques de la tumeur.
- Selon l'indication, ces médicaments sont utilisés seuls ou en association avec d'autres traitements antitumoraux.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Blinatumomab: **allaitement** (RCP).

Effets indésirables

- Blinatumomab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, troubles hématologiques, diminution des immunoglobulines, infections, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite.
- Elranatamab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, hypogammaglobulinémie, troubles hématologiques, infections (voies urinaires, voies respiratoires supérieures, pneumonie et sepsis), troubles gastro-intestinaux, réactions liées à l'injection, diminution de l'appétit, éruptions cutanées, sécheresse cutanée, arthralgie, hypokaliémie.
- Épcoritamab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, troubles hématologiques, infections, troubles de la fonction hépatique, poussée tumorale, épanchement pleural, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, troubles électrolytiques, arythmies cardiaques, éruptions cutanées, prurit, douleurs musculo-squelettiques, réactions liées à l'injection, augmentation de la créatininémie.
- Glofitamab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, troubles hématologiques, infections, poussée tumorale, syndrome de lyse tumorale, troubles gastro-intestinaux, épanchement pleural, éruptions cutanées, augmentation des enzymes hépatiques, troubles électrolytiques.
- Mosunétuzumab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, infections, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, effets indésirables dermatologiques, poussée tumorale, augmentation des enzymes hépatiques, troubles électrolytiques.
- Talquétamab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections, toxicité orale (y compris dysgueusie, sécheresse buccale, dysphagie, stomatite), troubles gastro-intestinaux, troubles unguéaux, réactions cutanées, prurit, alopécie, diminution de l'appétit et perte de poids, douleurs musculo-squelettiques, troubles électrolytiques, augmentation des enzymes hépatiques et de l'INR, réactions au site d'injection.
- Tébentafusp: syndrome de relargage des cytokines, réactions cutanées aiguës, troubles de la fonction hépatique, arythmies cardiaques, diminution de l'appétit, troubles gastro-intestinaux, troubles

électrolytiques, réactions cutanées (notamment hypo/hyperpigmentation), prurit, alopécie, douleurs musculo-squelettiques, insomnie, anxiété, augmentation des enzymes hépatiques et de la lipase sérique.
- Téclistamab: syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, troubles hématologiques, hypogammaglobulinémie, infections (surtout infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie), douleurs musculo-squelettiques, troubles gastro-intestinaux, troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **déconseillée** en raison du manque de données et d'un risque potentiel pour le fœtus. Pour des informations générales sur les anticorps monoclonaux, *voir 13.2.1.*, rubrique *"Grossesse et allaitement"*.
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **déconseillé** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Voir RCP.

Précautions particulières

- Une augmentation progressive de la dose et une prémédication sont des stratégies utilisées pour limiter le syndrome de relargage cytokines (CRS) et les réactions à la perfusion; une surveillance attentive est nécessaire, en particulier lors des premières administrations.
- Un CRS et une neurotoxicité peuvent survenir et doivent être détectés et traités rapidement.
- Risque accru d'infections graves; les patients doivent être étroitement surveillés.
- Prudence chez les patients ayant une charge tumorale élevée, en raison du risque de syndrome de lyse tumorale; une prophylaxie et une surveillance peuvent être indiquées.
- Éviter l'administration de vaccins vivants pendant le traitement et jusqu'à la restauration de l'immunité.

13.3.4. Agents immunothérapeutiques divers

Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Le bacille Calmette-Guérin est compté parmi les médicaments d'immunothérapie non spécifique.
- Le BCG intravésical est une forme d'immunothérapie locale qui consiste à induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales dans la vessie.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Cystite, syndrome pseudo-grippal (fièvre, malaise), troubles gastro-intestinaux et troubles musculo-squelettiques; peu fréquent: infections urinaires et infection systémique au BCG (notamment pneumopathie inflammatoire, hépatite).
- Rare: infections systémiques graves (septicémie) et vasculite.

Grossesse et allaitement

- Son utilisation est **contre-indiquée** pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- Antibiotiques et antituberculeux: éviter l'utilisation concomitante; ils peuvent réduire l'efficacité du BCG.
- Si une antibiothérapie s'avère nécessaire, différer l'instillation intravésicale de BCG jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.
- Immunosuppresseurs: ils peuvent réduire la réponse immunitaire et l'efficacité du BCG; éviter de les associer.

Précautions particulières

- Voir RCP.

Thalidomide et les analogues du thalidomide

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Le thalidomide et les analogues du thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide, sont comptés parmi les médicaments d'immunothérapie non spécifique.
- Le thalidomide et ses analogues sont des agents immunomodulateurs dotés de propriétés anti-angiogéniques et antitumorales, principalement utilisés dans le traitement des hémopathies malignes.
- Ces médicaments sont souvent utilisés en association avec d'autres traitements antitumoraux.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, thromboembolie, troubles gastro-intestinaux, infections (notamment herpès zoster), fatigue, éruptions cutanées, élévation des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions cutanées graves, leucoencéphalopathie multifocale progressive et tumeurs malignes secondaires.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.**
  - Le thalidomide est **fortement tératogène;** le lénalidomide et le pomalidomide, des analogues du thalidomide, sont considérés comme équivalents au thalidomide à cet égard.
  - Les conditions du **programme de prévention de la grossesse** doivent être remplies pour ces médicaments, aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

- Allaitement:
  - L'allaitement est **déconseillé** pendant le traitement.

Interactions

- Voir RCP.
- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter auxr *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.* ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques (telles que celles impliquant les transporteurs OATP).

Précautions particulières

- Voir RCP.

13.4. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie

Ce chapitre reprend une série de médicaments antihormonaux utilisés presque exclusivement en oncologie.

13.4.1. Tamoxifène

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes. Les autres modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes sont discutés dans d'autres chapitres. Le bazédoxifène (en association avec des estrogènes), utilisé pour traiter les symptômes de la ménopause, est discuté au chapitre *6.3.5.*. Le raloxifène, utilisé dans l'ostéoporose, est discuté en *9.5.3.*, et le clomifène utilisé dans le cadre de la procréation assistée est discuté en *6.5.1.*.
Le tamoxifène exerce un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire, et un effet agoniste partiel au niveau de l'endomètre.

Positionnement

- Le tamoxifène est utilisé chez les femmes en pré/postménopause pour traiter un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs [*voir Folia de janvier 2021*]. Le traitement adjuvant par tamoxifène dure classiquement 5 ans. Selon le profil de risque du cancer initial, un traitement de 10 ans peut représenter un bénéfice par rapport à un traitement de 5 ans. Ce bénéfice éventuel doit être mis en balance avec les effets indésirables du tamoxifène (tels que risque de cancer de l'endomètre ou de thromboembolie).
- Il n'y a pas d'unanimité en ce qui concerne l'utilisation du tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non reprise dans le RCP [*voir Folia de juillet 2021*].
- Un traitement par le tamoxifène (10 à 20 mg p.j.) pendant 3 mois peut être efficace en cas de mastodynie sévère[7],[8] ou de gynécomastie invalidante chez l'homme (indications non reprises dans le RCP).[7]

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement**.

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur: fréquent.
- Sécheresse vaginale avec dyspareunie et prurit vulvaire: fréquent.
- Hyperplasie kystique de l'endomètre, avec pertes sanguines vaginales et rarement développement d'un carcinome de l'endomètre.
- Kystes ovariens et (fréquemment) oligo- ou aménorrhée, règles irrégulières chez les femmes en

préménopause.
- Nausées et vomissements.
- Crampes au mollet.
- Troubles visuels.
- Rash.
- Hypercalcémie, hypertriglycéridémie.
- Leucopénie et thrombopénie.
- Risque accru de thromboembolie veineuse et AIT.
- Troubles de la fonction hépatique pouvant entraîner des atteintes hépatiques graves.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.** Avant d'instaurer le traitement, il faut exclure une grossesse éventuelle.
  - Une contraception non hormonale est requise pendant le traitement et jusqu'à 9 mois après l'arrêt du tamoxifène.
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement.

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le tamoxifène est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le tamoxifène est une prodrogue qui est transformée par le CYP2D6 en son métabolite actif. **L'utilisation de paroxétine et de fluoxétine, des inhibiteurs puissants du CYP2D6, est déconseillée chez les femmes traitées par le tamoxifène** [*voir Folia avril 2010*].

Précautions particulières

- Etant donné le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre, un contrôle échographique annuel de la cavité utérine avec biopsie éventuelle, est indiqué, certainement en cas de saignements utérins.
- La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents de thromboembolie veineuse. En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'immobilisation prolongée, un traitement préventif anticoagulant doit être envisagé.

13.4.2. Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes.

Positionnement

- Le fulvestrant est utilisé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs localement avancé ou métastatique (*voir Folia de janvier 2021*).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur: fréquent.
- Nausées, céphalées.

- Rash.
- Élévation des enzymes hépatiques.
- Risque accru de thromboembolie veineuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée.**.
  - Une contraception efficace est requise pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après la dernière dose.
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement.

Précautions particulières

- Voir RCP.

13.4.3. Inhibiteurs de l'aromatase

L'anastrozole, l'exémestane et le létrozole inhibent ou inactivent l'enzyme aromatase dans les tissus périphériques, et diminuent ainsi la synthèse des estrogènes à partir des précurseurs androgéniques provenant des glandes surrénales et des ovaires.

Positionnement

- Les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués, selon le RCP, en traitement adjuvant (après chirurgie) chez les femmes ménopausées avec cancer du sein précoce [*voir Folia de janvier 2021*]. Ils sont classiquement administrés pendant 5 ans. En fonction du profil de risque du cancer initial, l'administration supplémentaire d'inhibiteurs de l'aromatase jusqu'à 5 ans après une hormonothérapie initiale de 5 ans peut représenter un bénéfice sur certains critères d'évaluation.[9] Le bénéfice éventuel d'une telle approche doit être mis en balance avec les effets indésirables des inhibiteurs de l'aromatase (tels que problèmes articulaires, fractures) et avec l'absence de preuves en faveur d'un effet sur la survie globale.[9]
- Les inhibiteurs de l'aromatase sont également indiqués, selon le RCP, dans le cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée [*voir Folia de janvier 2021*].
- Il n' y a pas d'unanimité quant à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non mentionnée dans le RCP [*voir Folia de juillet 2021*].

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Femmes en préménopause.

Effets indésirables

- Aggravation des bouffées de chaleur de la périménopause, sécheresse vaginale et dyspareunie.
- Plaintes articulaires.
- Diminution de la densité osseuse avec risque accru de fractures.
- Risque accru de thromboembolie veineuse (moins qu'avec le tamoxifène).

Grossesse et allaitement

- Leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est **contre-indiquée.**

Précautions particulières

- Les inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être utilisés chez les femmes en préménopause. En cas de doute sur le statut ménopausique, une confirmation biologique est nécessaire avant l'instauration du traitementg.
- Chez les femmes atteintes d'ostéoporose ou à risque accru d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers; une prévention ou un traitement de l'ostéoporose doit être envisagé.

13.4.4. Antiandrogènes

Ce chapitre aborde les antiandrogènes qui sont principalement utilisés dans le cancer de la prostate. La cyprotérone a, en plus du cancer de la prostate, d'autres indications et est discutée en *5.4.5.*. Les antiandrogènes sont administrés par voie orale.
L'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, la cyprotérone et l'enzalutamide sont des antagonistes des récepteurs des androgènes.
L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.

Positionnement

- La suppression androgénique (ADT) constitue la base du traitement du cancer de la prostate. L'ADT consiste généralement à injecter un agoniste de la LHRH (*voir 5.4.6.*) ou d'un antagoniste de la LHRH (*voir 5.4.7.*). Un agoniste de la LHRH peut provoquer une augmentation du taux de testostérone au début du traitement et aggraver les symptômes. Ce problème peut être résolu en ajoutant un anti-androgène pendant les premières semaines.[10]
- Dans le carcinome de la prostate hormono-sensible métastatique, il existe plusieurs options thérapeutiques en complément de la suppression androgénique, notamment l'administration d'antiandrogènes. Les antiandrogènes inhibent l'action des androgènes d'origine périphérique.[11]
- Avec le temps, un carcinome de la prostate sensible aux hormones évolue vers un carcinome de la prostate résistant à la castration (CRPC). Dans le cas du CRPC (métastatique), la suppression androgénique est poursuivie et des antiandrogènes peuvent aussi être utilisés en complément.[11]

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement chez la partenaire de l'homme.**
- Abiratérone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, gynécomastie, fatigue, myopathie, baisse de libido, dysfonction érectile, alopécie, dépression, diminution de la densité osseuse et fractures, dyslipidémie et perturbation de la tolérance glycémique en cas d'utilisation prolongée.
- Effets secondaires cardiovasculaires: hypertension, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque.
- Réactions cutanées, troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatique.
- Signal de troubles cognitifs.[12]
- Abiratérone: aussi œdème périphérique, hypokaliémie, arythmies, infections urinaires.
- Apalutamide: aussi perte de poids, arthralgie, hypothyroïdie et dysgueusie.
- Bicalutamide: aussi anémie, pneumopathie interstitielle.
- Darolutamide: aussi neutropénie.
- Enzalutamide: aussi neutropénie, troubles neuropsychiques, convulsions.

Grossesse et allaitement

- Le RCP précise que ces médicaments sont uniquement indiqués chez les hommes. Ces médicaments sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque de fœtotoxicité.
- Lors de rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte, il convient d'utiliser un préservatif en plus d'une autre méthode de contraception. Cette précaution est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après pour le darolutamide, jusqu'à 130 jours après pour le bicalutamide et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement pour l'apalutamide et l'enzalutamide.
- L'allaitement est déconseillé.

Interactions

- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.
- L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'apalutamide est un inducteur du CYP3A4, du CYP2C19, du CYP2C9 et de la P-gp (*voir Tableau Ic.*, *Tableau Id. et Le Tableau Ie. dans Intro.6.3.*).
- Le darolutamide est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'enzalutamide est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre attentivement les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).
- Abiratérone: toujours administré en association avec la prednisone ou la prednisolone pour contrer les effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie) de l'abiratérone.
- Apalutamide et enzalutamide: la prudence s'impose chez les patients avec des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

13.4.5. Associations

L'association de l'inhibiteur de PARP niraparib (*voir 13.2.4.*) et de l'anti-androgène abiratérone (*voir 13.4.4.*) est discutée ici.

Positionnement

- Pour le positionnement des antiandrogènes dans le cancer de la prostate: *voir 13.4.4.*.
- Compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP, dans le traitement du cancer de la prostate, le niraparib n'a d'indication que chez les patients présentant une mutation BRCA 1/2.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère.
- En combinaison avec le radium-223.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique, infections (surtout infections des voies urinaires).
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres appétit diminué, constipation, nausées, vomissements).
- Hépatite, troubles hépatiques.
- Hypokaliémie, augmentation de la créatinine.

- Troubles psychiatriques (insomnie, dépression, anxieté).
- Hypertension, effets cardiaques (entre autres tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque).
- Dyspnée, embolie pulmonaire, pneumopathie inflammatoire.
- Rash, dorsalgie, arthralgie, myalgie, fatigue.
- Hématurie, oedème périphérique.
- Fractures.

Grossesse et allaitement

- Le RCP précise que ce médicament est uniquement indiqué chez les hommes. Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse en raison du risque de fœtotoxicité.
- Lors de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, il convient d'utiliser **un préservatif** en plus d'une autre méthode de contraception efficace. Ceci est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement. Un préservatif doit également être utilisé lors de contacts sexuels avec une femme enceinte jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.
- L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

Interactions

- L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.

Précautions particulières

- Abiratérone: toujours administré en association avec la prednisone ou la prednisolone pour contrer les effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie) de l'abiratérone.
- Prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.
- Cas d'hémopathies malignes secondaires avec le niraparib utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire. Aucun cas n'a été rapporté avec l'association niraparib+abiratérone utilisée dans le traitement du cancer de la prostate.

13.5. Radiopharmaceutiques à usage thérapeutique

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Les produits radiopharmaceutiques sont composés d'un élément radioactif qui délivre un rayonnement ionisant et provoque ainsi un effet cytotoxique local dans le tissu tumoral.
- La distribution vers les cellules tumorales peut se faire par liaison spécifique à une cible (radioligands) ou par absorption physiologique dans le tissu osseux (le dichlorure de radium 223 et le samarium (153Sm) lexidronam) ou thyroïdien (l'iodure (131I) de sodium).
- Les radiopharmaceutiques sont principalement utilisés dans des indications oncologiques, mais aussi dans des pathologies non cancéreuses telles que l'hyperthyroïdie.
- L'administration et le suivi de ces médicaments relèvent de la médecine nucléaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Symptômes généraux: fatigue, nausées et vomissements.
- Toxicité hématologique.
- Risque de tumeurs malignes secondaires à long terme (liées à l'exposition aux rayonnements).
- Préparations à base de lutécium (177Lu): aussi risque de néphrotoxicité.
- Lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan: aussi sécheresse buccale.
- Samarium (153Sm) lexidronam: aussi augmentation transitoire des douleurs osseuses peu après l'injection (phénomène de « rebound»).
- Iodure (131I) de sodium: aussi troubles des glandes salivaires et lacrymales, perte du goût et de l'odorat.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation de ces médicaments est **contre-indiquée** pendant la grossesse. L'allaitement doit être interrompu avant le traitement et ne doit généralement pas être repris.

Interactions

- Voir RCP.

Précautions particulières

- Surveiller étroitement la formule sanguine et la fonction rénale.
- Radioprotection: les patients peuvent être temporairement radioactifs après l'administration. Les contacts avec des tiers (en particulier les jeunes enfants et les femmes enceintes) doivent être limités conformément aux instructions du service de médecine nucléaire de l'hôpital ou du médecin traitant.
- Hydratation: il doit être recommandé aux patients de boire suffisamment pour favoriser l'excrétion de la substance radioactive par les urines et limiter ainsi l'irradiation vésicale et rénale.
- Protection rénale: l'administration de radioligands (tels que les préparations à base de lutécium) requiert une bonne hydratation et, souvent, une perfusion d'acides aminés à visée néphroprotectrice; le RCP précise qu'une perfusion simultanée d'acides aminés est obligatoire spécifiquement lors de l'utilisation du lutécium (177Lu) oxodotréotide afin de prévenir l'exposition des reins aux rayonnements.
- Dichlorure de radium 223: augmentation du risque de fractures osseuses ; évaluer l'état osseux du patient et envisager des mesures préventives (par ex. bisphosphonates ou dénosumab).

13.6. Antitumoraux divers

Positionnement

- Pour le positionnement général des antitumoraux, voir la rubrique *"Positionnement"* du chapitre *13. Médicaments antitumoraux*.
- Ce chapitre traite de divers médicaments qui ne peuvent être classés dans les autres catégories de médicaments antitumoraux. Certains peuvent être regroupés par mécanisme d'action, comme les rétinoïdes (trétinoïne, bexarotène) et les préparations à base d'asparaginase (crisantaspase, pégaspargase).
- L'aflibercept, un anti-angiogénique, est utilisé par voie intraveineuse en oncologie. Ce médicament est également utilisé en ophtalmologie, en injection intra-vitréenne: *voir 16.9.1.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.
- **Grossesse et allaitement.**
- Anagrélide, trioxyde d'arsenic: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- **Anagrélide, arsenic trioxyde: risque d'allongement de l'intervalle QT avec possibilité de torsades de pointes (***voir Intro.6.2.2.***).**
- Aflibercept: fièvre, effets indésirables gastro-intestinaux tels que fistules et perforation intestinale, troubles hématologiques, hémorragies, hypertension artérielle, protéinurie, thromboembolies artérielles, retard de cicatrisation, neuropathie, ostéonécrose de la mâchoire, syndrome main-pied.
- Anagrélide: effets cardiovasculaires (surtout tachycardie et autres arythmies cardiaques), effets neurologiques (troubles de l'humeur, troubles cognitifs, insomnie, parestésies, hypoesthésie), troubles hématologiques, rétention d'eau, effets indésirables gastro-intestinaux, éruptions cutanées.
- Arsenic trioxyde: syndrome d'activation des leucocytes, hyperglycémie.
- Bexarotène: leucopénie, hyperlipidémie, hypothyroïdie, réactions cutanées, céphalées.
- Crisantaspase: troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, troubles de la coagulation et accidents thromboemboliques, neutropénie et infections, atteintes pancréatiques et hépatiques, perte de poids, douleurs musculo-squelettiques, augmentation des lipides, du cholestérol, et des triglycérides, hyperglycémie.
- Mitotane: leucopénie, troubles de la coagulation, troubles du système nerveux central.
- Pégaspargase: troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, troubles de la coagulation et accidents thromboemboliques, neutropénie et infections, atteintes pancréatiques, hépatiques, rénales et neurologiques.
- Tasonermine: réactions locales, syndrome grippal, fatigue, arythmies cardiaques, hépatotoxicité.
- Témoporfine: brûlure, infection, nécrose cutanée et formation de cicatrices dans la zone photoactivée; anémie, hémorragie, troubles gastro-intestinaux (notamment stomatite nécrosante).
- Trabectédine: troubles hématologiques et gastro-intestinaux, hépatotoxicité, rhabdomyolyse.
- Trétinoïne: sécheresse de la peau et des muqueuses, érythème, alopécie, chéilite, céphalées, douleurs osseuses.
- Vénétoclax: syndrome de lyse tumorale, immunosuppression, troubles gastro-intestinaux, hyperphosphatémie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée** en raison du risque de toxicité embryo-fœtale et d'effets **tératogènes.**
  - Les rétinoïdes **trétinoïne et bexarotène** sont **fortement tératogènes;** pour la trétinoïne, les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies.
  - Une **contraception** efficace est requise chez la femme et l'homme avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la dernière dose (pour la durée exacte, voir le RCP).
- Allaitement:
  - L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et pendant un certain temps après la dernière administration (pour la durée exacte, voir le RCP).

Interactions

- Pour un aperçu des interactions CYP et P-gp, se reporter aux *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.* ainsi qu'au RCP de chaque médicament, qui mentionne également d'autres interactions pharmacocinétiques.

- Anagrélide, arsenic trioxyde: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

13.7. Détoxifiants utilisés dans les traitements antitumoraux

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés pour réduire la toxicité spécifique d'un médicament cytostatique ou d'un groupe de cytostatiques.
- Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2, est indiqué, selon le RCP, dans le traitement de l'extravasation d'anthracycline. Il est aussi parfois utilisé *off-label* comme antidote en cas de cardiotoxicité des anthracyclines.[13]
- La glucarpidase est indiquée, selon le RCP, pour réduire la concentration plasmatique toxique du méthotrexate chez les patients présentant une élimination retardée ou un risque de toxicité du méthotrexate.
- Le mesna est indiqué, selon le RCP, dans la prévention et le contrôle de la toxicité vésicale du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.
- La rasburicase et les inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat) sont indiqués dans le RCP pour le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration de certaines chimiothérapies. La rasburicase n'a pas d'autre indication. Les inhibiteurs de la xanthine-oxydase sont abordés au point *9.3.*
- L'acide folinique, utilisé pour contrer les effets toxiques du méthotrexate à forte dose, est abordé au point *14.2.2.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir RCP.

Effets indésirables

- Dexrazoxane: troubles gastro-intestinaux, susceptibilité accrue aux infections.
- Glucarpidase: sensation de brûlure, céphalées, paresthésie, rougeurs du visage, sensation de chaleur.
- Mesna: réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, rare: réactions cutanées graves
- Rasburicase: peu fréquent: réactions allergiques sévères; hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Grossesse et allaitement

- Dexrazoxane:
  - o Grossesse : son utilisation est déconseillée.
  - o Allaitement : son utilisation pendant l'allaitement est contre-indiquée.
- Glucarpidase:
  - Grossesse: la glucarpidase est utilisée en cas d'intoxication au méthotrexate, une molécule qui est strictement contre-indiquée pendant la grossesse (tératogène).
  - Allaitement: son utilisation est déconseillée.
- Mesna:
  - Grossesse: si un traitement par cyclophosphamide ou ifosfamide est nécessaire pendant la grossesse,

le mesna doit être administré pour prévenir la toxicité vésicale.
    - Allaitement: son utilisation pendant l'allaitement est contre-indiquée.
- Rasburicase:
    - Son utilisation est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- Le dexrazoxane n'est pas recommandé en association avec la phénytoïne (recrudescence des convulsions).
- La glucarpidase peut réduire la concentration des analogues de l'acide folique (acide folinique, acide lévofolinique), ce qui peut atténuer le sauvetage folinique. Il est donc recommandé de ne pas administrer ces médicaments dans les 2 heures précédant ou suivant l'administration de la glucarpidase. La glucarpidase peut aussi réduire les concentrations des antimétabolites analogues de l'acide folique (tels que le pémétrexed ou le raltitrexed).

Précautions particulières

- Voir RCP.

Liste des références

1. **Peccatori F A ; Azim H A ; Orecchia R ; Hoekstra H J ; Pavlidis N ; Kesic V ; Pentheroudakis G**, *Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.*, Ann Oncol, 2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813932
2. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/treatment-algorithm# (consulté le 2024-01-19)
3. **Rédaction Prescire**, *Antitumoraux: altérations des empreintes digitales*, La Revue Prescrire, 2026
4. **Dynamed**, *Bleomycin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/bleomycin#GUID-F5F09D16-C2A7-4099-BCEB-1F75347C801F (consulté le 2023-11-16)
5. **Bik Liora ; Sangers Tobias ; Greveling Karin ; Prens Errol ; Haedersdal Merete ; van Doorn Martijn**, *Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review.*, J Am Acad Dermatol, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32068046
6. **BMJ Best Practice**, *Age-related macular degeneration>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/554/management-approach (consulté le 2023-11-16)
7. **Dynamed**, *Tamoxifen>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tamoxifen#GUID-AC6D49F0-1215-41BE-95F3-F2FB19F5FA04 (consulté le 2023-11-16)
8. **Sinha Mithilesh Kumar ; Barman Apurba ; Sahu Shantanu ; Jha Ashesh Kumar ; Asharaf Al Ameen**, *Tamoxifen in Mastalgia: A Meta-Analysis.*, J Obstet Gynaecol Can, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35752405
9. **Dynamed**, *Dynamed>Endocrine Therapy for Early and Locally Advanced Breast Cancer>Adjuvant Endocrine Therapy in Early and Locally Advanced Breast Cancer>Aromatase Inhibitor Efficacy*, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/endocrine-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer#TOPIC_AB5_YFW_V5B
10. **Dynamed**, *Management of Localized or Locally Advanced Prostate Cancer>Androgen Deprivation Therapy (ADT)>Principles of ADT>Techniques>Luteinizing-hormone Releasing Hor-mone (LHRH) Agonists or Antagonists (Medical Castration)>Agonists*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-localized-or-locally-advanced-prostate-cancer#GNRHA (consulté le 2023-11-16)
11. **BMJ Best Practice**, *Prostate cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/254/management-approach (consulté le 2023-11-16)
12. **Nowakowska Malgorzata K ; Ortega Rachel M ; Wehner Mackenzie R ; Nead Kevin T**, *Association of Second-generation Antiandrogens With Cognitive and Functional Toxic Effects in Randomized Clinical Trials: A*

Systematic Review and Meta-analysis., JAMA Oncol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37227736
13. **Dynamed**, *Dexrazoxane>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dexrazoxane (consulté le 2023-11-17)

14. Minéraux et vitamines

14.1. Minéraux
14.2. Vitamines

Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. La plupart des préparations à base de minéraux et de vitamines sont disponibles sous forme de compléments alimentaires.

14.1. Minéraux

Le calcium est abordé au chapitre *9.5.1.* avec les médicaments de l'ostéoporose.

14.1.1. Fer

Positionnement

- Dans l'anémie ferriprive, il suffit généralement d'administrer le fer par voie orale. Au contraire d'un composé de fer ferrique (Fe3+), le fer bivalent (Fe2+) (gluconate, sulfate) a l'avantage qu'il ne doit pas être réduit en fer ferreux (Fe2+) pour pouvoir être absorbé.[1] Le polysaccharide de fer n'offre pas d'avantage significatif en termes d'efficacité que les sels de fer bivalents.[2]
- De l'acide ascorbique est parfois associé au fer dans le but d'en améliorer l'absorption: l'intérêt clinique d'une telle association n'est pas clair.
- Il est utile de continuer le traitement pendant au moins 3 mois après normalisation du taux d'hémoglobine afin de reconstituer les réserves en fer de l'organisme.[3]
- La chirurgie bariatrique, comme la gastrectomie ou un bypass gastrique, peut entraîner une malabsorption et une carence en fer chronique. Une analyse sanguine périodique à la recherche d'une carence en fer après une sleeve gastrectomie est utile. Certains patients ont besoin d'une prise continue de fer.[4]
- Le taux de fer sérique est sujet à de fortes variations. Un faible taux de ferritine est un meilleur marqueur de carence en fer, sauf dans le cas d'un syndrome inflammatoire.[5]
- L'administration parentérale de fer est une option limitée en cas de contre-indication ou après échec d'un traitement par voie orale.[1]
- Dans les études, les bénéfices cliniques d'un traitement ferrique par voie intraveineuse sont controversés. Il est possible que seuls certains sous-groupes de patients avec une fraction d'éjection réduite pourraient réellement bénéficier d'un tel traitement. La guideline du WOREL propose d'envisager un traitement ferrique par voie intraveineuse chez les patients HFrEF présentant une carence en fer, avec ou sans anémie.[6]

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie ferriprive.
- Préparations parentérales : intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement par fer oral.

Contre-indications

- Hémochromatose, surcharge en fer, transfusions sanguines répétées.
- Fer dextran: insuffisance hépatique sévère, hépatite (RCP).

Effets indésirables

- Administration orale:
  - Troubles digestifs, nausée, constipation ou diarrhée, noircissement des selles.

- Coloration réversible des dents, surtout avec les formes liquides, mais aussi lorsque les comprimés ou les gélules ne sont pas avalés immédiatement (voir aussi rubrique *"Précautions particulières"*).
- Administration intraveineuse:
  - Céphalées, vertiges.
  - Nausées.
  - Hypotension (surtout avec le complexe fer-dextran et en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant rarement aller jusqu'au choc; hypertension.
  - Réactions d'hypersensibilité généralisées allant jusqu'à l'anaphylaxie sévère, 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. Les réactions pseudo-allergiques sont plus fréquentes que les réactions allergiques. Une administration lente permet souvent d'éviter ces réactions.
  - Fer carboxymaltose, et dans un moindre mesure aussi fer dérisomaltose, surtout en cas d'utilisation prolongée et d'administration de doses élevées: hypophosphatémie, avec douleurs musculaires et osseuses, fatigue et risque d'ostéomalacie et de fractures.
- Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, surtout chez les enfants, avec des troubles gastro-intestinaux précoces, puis un risque d'acidose, de choc et d'atteinte hépatique sévère.

Interactions

- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines, de la méthyldopa et possiblement l'entacapone en cas d'utilisation concomitante de fer.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante entre autres d'antiacides, de sels de calcium, de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé.
- Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle d'autres médicaments [*voir Folia de décembre 2023*].

Grossesse et allaitement

- Une grossesse normale n'est pas une indication pour une supplémentation en fer [voir guideline *Zwangerschapsbegeleiding de Domus Medica*].
- Grossesse:
  - Préparations orales à base de fer: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Préparations par voie parentérale: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant toute la durée de la grossesse (pas ou peu d'informations). Les données d'utilisation du fer caboxymaltose au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement:
  - Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes (pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Patients âgés

- A un âge avancé, l'absorption intestinale de fer n'est pas diminuée, contrairement à son incorporation par les globules rouges.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Il est important de rechercher la cause de la carence en fer avant d'en administrer.
- Il est préférable de boire les préparations orales liquides et les comprimés effervescents avec une paille afin d'éviter une coloration réversible des dents. Les comprimés doivent être avalés directement sans être mâchés, sucés ou gardés en bouche.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- Administration intraveineuse:
  - L'administration d'une dose-test ne permet pas de prédire une réaction anaphylactique. Pendant l'administration intraveineuse et après celle-ci, il convient de surveiller le patient et d'avoir du matériel de réanimation sous la main.
  - La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une bactériémie.
  - Fer carboxymaltose: attention aux symptômes d'hypophosphatémie (douleurs musculaires, douleurs osseuses, aggravation de la fatigue); en cas d'utilisation prolongée ou d'administration de doses élevées, ainsi que chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypophosphatémie, il convient de surveiller les taux de phosphate dans le sang. Le traitement doit être réévalué en cas d'hypophosphatémie persistante.

Posologie

- Les diverses sources ne sont pas univoques.
- Adulte: 60 à 200 mg de fer élémentaire par voie orale par jour.
- Enfants: 1 à 6 mg de fer élémentaire/kg/jour.
- L'absorption du fer est optimisée lorsqu'il est pris 1h avant ou 2h après le repas. Cependant, l'administration de fer pendant le repas permet de réduire les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption [*voir Folia de décembre 2023*].
- Certaines sources suggèrent qu'une prise intermittente (p.ex. le lundi, mercredi et le vendredi) pourrait optimiser l'absorption du fer et offrir une posologie plus pratique par rapport à une prise quotidienne (usage *off-label*).[3]
- Dans les spécialités à usage oral reprises ci-dessous, la quantité de fer élémentaire est mentionnée entre parenthèses.

14.1.1.1. Spécialités à usage oral

14.1.1.2. Spécialités à usage parentéral

14.1.2. Fluorure

Positionnement

- Le fluorure appliqué localement (brossage quotidien des dents avec un dentifrice fluoré) protège contre les caries [*voir Folia de mars 2022* suite à *l'Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé*].
- L'utilisation de bains de bouche avec une solution fluorée n'est pas nécessaire chez les patients avec un faible risque de caries, et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans. Chez les patients avec un risque élevé de caries, les bains de bouche avec une solution fluorée peuvent être utilisés, en particulier chez les enfants ayant des besoins particuliers en santé bucco-dentaire (p.ex. traitement orthodontique). En Belgique, les bains de bouche ne sont pas enregistrés comme médicaments.[7]
- Il n'y a pas d'indication étayée pour l'utilisation systémique de fluorure, qui n'est plus disponible depuis mars 2026, en Belgique. L'utilisation de fluorure à faible dose par voie générale chez l'enfant en prévention des caries n'est pas fondée sur des preuves concluantes. L'utilisation du dentifrice fluoré et un brossage régulier et de qualité est préférable (*Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé*).

- Les gels et les vernis fluorés sont destinés à l'application par le dentiste.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des caries.

Effets indésirables

- Utilisation chronique de doses élevées de fluorure par voie systémique: effets indésirables graves (p.ex. des anomalies osseuses et dentaires).
- Surdosage: troubles gastro-intestinaux, hypocalcémie et hypoglycémie, et éventuellement dépression respiratoire et cardiaque.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Posologie

- Application locale en prévention des caries [*Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé*]
  - Jusqu'à l'âge de 6 ans, un dentifrice pour enfants contenant 1.000 ppm (*parts par million*) de fluorure doit être utilisé. À partir de l'âge de 6 ans, un dentifrice ordinaire (1.450 ppm de fluorure) peut être utilisé.
  - Il est recommandé à tout âge de se brosser les dents matin et soir (de préférence avant le coucher).
  - Jusqu'à l'âge de 2 ans, il est recommandé d'utiliser le dentifrice en quantité équivalente à la taille d'un grain de riz (0,125 g), et entre 2 et 6 ans, en quantité équivalente à la taille d'un petit pois (0,25 g). Dans toutes les autres tranches d'âge, il est recommandé d'appliquer le dentifrice sur toute la surface de la tête de la brosse à dents (0,5-1 g).

14.1.3. Magnésium

Positionnement

- L'administration de magnésium ne se justifie qu'en présence d'une carence en magnésium.[8] A côté d'autres causes (alimentaires, métabolique), une carence en magnésium peut être d'origine médicamenteuse (p.ex. fuite tubulaire due au tacrolimus, à la ciclosporine et à certaines chimiothérapies, diurétiques, IPP). Il n'existe pas de données sur l'administration de magnésium en prévention d'une carence.
- Le magnésium est utilisé off-label en cas de crampes musculaires. Il n'est pas prouvé que la supplémentation en magnésium a un effet cliniquement significatif dans la prophylaxie des crampes musculaires, ce qui est confirmé dans une revue systématique de la Cochrane [*voir Folia d'avril 2018*].[9 10]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la carence en magnésium.
- Traitement et prévention de l'hypomagnésémie chez les patients traités par nutrition parentérale totale.
- Traitement et prévention de l'éclampsie et de la pré-éclampsie.
- Traitement des arythmies cardiaques et convulsions consécutives à une carence sévère en magnésium.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.
- Blocs auriculo-ventriculaires.

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales).
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale: risque d'hypermagnésémie avec bouffées de chaleur,

hypotension, perte des réflexes musculaires, faiblesse musculaire, somnolence.

Interactions

- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de magnésium.
- Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de magnésium et celle d'autres médicaments.

Patients âgés

- L'utilisation de magnésium chez les patients âgés est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique *"Positionnement"*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, leur rapport bénéfice/risque n'étant pas suffisamment documenté chez la personne âgée.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes (pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant).

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance rénale, il y a accumulation de magnésium.
- L'administration de magnésium par voie orale est de préférence répartie en plusieurs prises par jour.

14.1.4. Potassium

Positionnement

- Compte tenu des effets secondaires potentiellement graves, l'administration de potassium ne se justifie qu'en présence d'une carence en potassium objectivée.[11]
- Une hyperkaliémie peut provoquer des arythmies cardiaques (*voir Intro.6.2.7.*).
- Une hypokaliémie est principalement due à une augmentation des pertes (diurétiques augmentant la perte de potassium, cirrhose hépatique) ou à une diminution des apports (dénutrition, alcoolisme chronique).[12]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention de l'hypokaliémie (mais voir *rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (voir *rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- **Hyperkaliémie avec risque d'arythmies pouvant être fatales** (*voir Intro.6.2.7.*).
- Troubles gastro-intestinaux (fréquents).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments pouvant causer une hyperkaliémie, tels que AINS, héparines, IECA, sartans, triméthoprime (*voir Intro.6.2.7.*). L'administration concomitante avec des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, éplérénone et finérénone) est contre-indiquée.**

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'hyperkaliémie ; la prudence est de mise chez les personnes âgées en raison de la fonction rénale diminuée.

Posologie

- *Per os*: 10 à 30 mEq par jour (jusqu'à max. 80 mEq par jour), en fonction de la situation clinique (prophylaxie ou traitement, déplétion modérée ou sévère).

14.1.5. Zinc

Positionnement

- Il n'existe pas de données en faveur de l'utilisation de zinc, en dehors d'une carence sévère avérée. Depuis septembre 2020, il n'y a plus de spécialité à base de zinc mais il existe de nombreux compléments alimentaires.
- Des études sur l'effet préventif ou curatif du zinc dans les infections virales des voies respiratoires supérieures aboutissent à des résultats contradictoires.[13]
- Il n'existe actuellement aucune preuve clinique d'un quelconque effet du zinc contre le SARS-CoV2 (responsable de la COVID-19) [*voir Folia de mai 2020*].
- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Effets indésirables

- En cas de surdosage: élévation des amylases, troubles gastro-intestinaux, arythmies cardiaques, anémie et thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations au cours du premier trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

14.2. Vitamines

Les vitamines liposolubles sont d'abord discutées, puis les vitamines hydrosolubles et enfin les associations de vitamines et les spécialités qui contiennent notamment des vitamines. Les associations de vitamine C et d'analgésiques sont abordées au point *8.2.4*.
Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. La plupart des préparations à base de minéraux et de vitamines sont disponibles sous forme de compléments alimentaires.

Positionnement

- Les vitamines sont subdivisées en fonction de leur solubilité: liposoluble ou hydrosoluble.
  - Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont résorbées, transportées et excrétées par les mêmes voies que les lipides alimentaires; elles sont stockées dans différents organes et peuvent être toxiques si elles sont accumulées.
  - Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, vitamine C) ne s'accumulent pas et sont facilement excrétées par les reins.
- Les associations de vitamines sont largement utilisées (notamment pour leurs propriétés antioxydantes). Cependant, aucun effet protecteur n'a été prouvé concernant le cancer, les maladies cardiovasculaires ou autres problèmes de santé [*voir Folia de février 2023*].
- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Pour certaines vitamines, en particulier les vitamines A et D, un surdosage peut entraîner une intoxication.
- Une carence vitaminique importante est rare dans notre pays en dehors de situations pathologiques telles qu'une malabsorption. Cependant, des hypovitaminoses frustes peuvent survenir dans certains groupes de la population (voir au niveau des différentes vitamines).
- En cas de cholestase, une carence en vitamines liposolubles A, D, E et K peut survenir.
- Les vitamines et oligo-éléments ne peuvent pas être ajoutés pendant la fabrication des poches de nutrition parentérale pour des raisons de stabilité. En cas de nutrition parentérale totale, ces éléments sont donc ajoutés dans la poche au maximum dans la semaine précédant la perfusion.
- Les apports journaliers recommandés (AJR) par le Conseil Supérieur de la Santé pour un adulte en bonne santé sont repris ci-dessous pour les différentes vitamines.

Tableau Apports Journaliers Recommandés (source: Conseil Supérieur de la Santé 2016)

VITAMINE	**Apports Journaliers Recommandés (AJR)**
Vitamine A (rétinol)	650-750 µg (1 µg correspond à 3,33 UI)
Vitamine B_1 (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B_2 (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B_3 ou PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B_5 (acide pantothénique)	5 mg
Vitamine B_6 (pyridoxine)	2-3 mg
Vitamine B_{12} (cyanocobalamine)	4 µg
Acide folique	200-300 µg
Vitamine C (acide ascorbique)	110 mg
Vitamine D (calciférol)	10-15 µg (1 µg correspond à 40 UI)

Vitamine E (α-tocophérol)	11-13 mg
Vitamine H ou B_8 (biotine)	40 µg
Vitamine K_1	50-70 µg

Des informations plus détaillées, en particulier des recommandations pas tranche d'âge, peuvent être obtenues dans les "Recommandations nutritionnelles pour la Belgique" du Conseil Supérieur de la Santé (révision 2016), via *https://www.hgr-css.be/fr/avis/9285/recommandations-nutritionnelles-pour-la-belgique-2016*

Patients âgés

- Chez les personnes âgées, des carences moins prononcées en certaines vitamines (vitamine B6, acide folique, vitamine B12 et vitamine D) peuvent être observées. Il n'existe pas de chiffres de prévalence univoques au vu du manque de standardisation des tests et de consensus concernant les valeurs limites. En outre, les risques que ces carences peuvent représenter pour la santé ne sont pas bien connus.
- Chez la personne âgée fragile, il est essentiel de veiller à une alimentation équilibrée. Il existe actuellement peu de données apportant des preuves de l'efficacité du dépistage d'une hypovitaminose ou de l'administration systématique de suppléments vitaminiques.

14.2.1. Vitamines liposolubles

14.2.1.1. Rétinol (vitamine A)

Positionnement

- *Voir 14.2.*.
- Le terme "vitamine A" recouvre l'ensemble des composés naturels présentant une activité biologique comparable à celle du rétinol.
- Il n'existe actuellement pas de préparation monocomposée à base de vitamine A sous forme de spécialité en Belgique.
- Des suppléments sont seulement utiles en cas de carence en vitamine A, comme par exemple chez les patients présentant une cholestase[16 17] ou d'autres causes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose[18] [*voir Folia de février 2023*].
- Dans nos régions, une carence en vitamine A (ou rétinol) ne se rencontre que dans le cas d'une malabsorption sévère.
- Les suppléments en bêta-carotène n'ont aucun effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et les cancers. Certaines données suggèrent que le bêta-carotène pourrait augmenter le risque de cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque de cancer du poumon [*voir Folia de février 2023*].
- La vitamine A est utilisée off-label pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il n'existe pas de données à propos de l'effet de la monothérapie avec la vitamine A sur la progression de la maladie mais il existe des données concernant un effet limité de l'association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Carence en vitamine A due à une cholestase ou autres formes de malabsorption des graisses.

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir rubrique "Grossesse et allaitement"*).

Effets indésirables

- Hypervitaminose A : hypertension intracrânienne, hyperostose et rétinopathie.

- Atteinte hépatique en cas de traitement prolongé à des doses de 25.000 UI par jour ou plus.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- **Vu le risque d'effet tératogène, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de suppléments) est contre-indiquée pendant la grossesse.** Les faibles doses n'ont pas été associées à un effet nocif. Lorsqu'une supplémentation est nécessaire pendant la grossesse, une dose quotidienne de 2.640 UI (800 µg) peut être utilisée, de préférence sous forme de β-carotène: l'organisme ne transforme en vitamine A que la quantité de bêta-carotène dont il a besoin.
- Pendant l'allaitement, de fortes doses (> 10.000 UI par jour) sont contre-indiquées. Une dose quotidienne de 4.165 UI (1.250 µg) peut être utilisée.

Patients âgés

- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Précautions particulières

- Attention au surdosage.

14.2.1.2. Vitamine D et dérivés

Positionnement

- *Voir 14.2.*.
- La principale forme de vitamine D présente dans l'organisme est le colécalciférol (vitamine D_3), apportée par l'alimentation et la conversion du 7-déhydrocholestérol par les rayons UVB sur la peau. Le calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D_3), le métabolite le plus actif du colécalciférol, est formé par le foie et est hydroxylé une nouvelle fois dans le rein en calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D_3), responsable finalement de l'activité de la vitamine D. L'alfacalcidol (1α-hydroxy-vitamine D_3) est un dérivé synthétique qui se transforme en calcitriol au niveau du foie.
- Concernant la place de la vitamine D dans l'ostéoporose: *voir 9.5.*
- Il n'existe pas de données quant à l'utilisation de l'alfacalcidol et du calcifédiol dans la prise en charge de l'ostéoporose.
- L'exposition au rayonnement UV est cruciale pour assurer le statut en vitamine D. Une carence en vitamine D est dès lors possible tant chez l'enfant que chez l'adulte, à la fin de l'hiver et au début du printemps, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées trop peu exposés au soleil. L'utilisation de crème solaire (à indice élevé) freine la production de vitamine D au niveau de la peau.[19]
- Une carence en vitamine D est possible chez la femme enceinte, en particulier chez les femmes avec une peau foncée et chez les femmes voilées.[20] Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) propose un apport journalier de 800 UI durant la grossesse et l'allaitement [*Avis 9164 et 9174 de juin 2015*].[21]
- Une carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.
- Sur base de plusieurs études, il n'y a pas d'arguments, à ce jour, pour recommander chez l'adulte une supplémentation en vitamine D en dehors de ces groupes à risque (femmes enceintes et personnes âgées institutionnalisées) [*voir Folia de juillet 2022*].
- Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant.

- Chez tous les nourrissons et enfants jusqu'à l'âge d'un an, des suppléments quotidiens en colécalciférol (400 UI par jour) sont conseillés par toutes les sources EBM.[22 15]
- Certaines sources EBM conseillent des suppléments quotidiens en colécalciférol (400 UI par jour) chez tous les enfants et adolescents présentant des facteurs de risque tels que[15] :
  - une peau foncée
  - une faible exposition au soleil
  - un traitement par des antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique (p.ex. la carbamazépine)
- Certaines sources préconisent une supplémentation en vitamine D (400 UI par jour) chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans ou 6 ans, et durant les mois d'hiver, également chez les enfants plus âgés et les adolescents.[23] Cet avis ne repose pas sur des études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques, mais dans l'objectif d'atteindre certaines concentrations sériques. Des incertitudes subsistent quant à la concentration sérique optimale.

- Sur base de données limitées, la vitamine D à haute dose (⩾ 3000 UI/jour ou ⩾ 60 000 UI/mois) pourrait provoquer un effet temporairement négatif sur la fonction musculaire et donc augmenter le risque de chute, surtout chez les personnes âgées.[19]
- Des compléments en vitamine D sont aussi recommandés de manière individualisée après une chirurgie bariatrique, chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telle que la mucoviscidose (non mentionné dans le RCP).[24 18]

Indications (synthèse du RCP)

- Calcifédiol et colécalciférol: prévention et traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie.
- Colécalciférol: aussi prévention des fractures consécutives à une ostéoporose chez les personnes âgées, en association à des suppléments de calcium.
- Calcifédiol: aussi traitement adjuvant de l'ostéoporose (mais voir rubrique *"Positionnement"*).
- Alfacalcidol et calcitriol: prévention et traitement de l'ostéodystrophie rénale en cas d'insuffisance rénale au stade terminal et en cas d'hypoparathyroïdie.
- Alfacalcidol: aussi traitement de l'ostéoporose (mais voir rubrique *"Positionnement"*).

Contre-indications

- Hypercalcémie, calcification métastatique.

Effets indésirables

- En cas de surdosage: troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, somnolence, atteinte rénale et cardiovasculaire, calcifications tissulaires.

Grossesse et allaitement

- Jusqu'à une dose journalière maximale de 4 000 UI de colécalciférol, les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Patients âgés

- *Voir aussi 14.2.*, rubrique « patients âgés ».
- Une carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées. Néanmoins,
  - Il n'y a pas de seuil universellement admis de vitamine D qui serait protecteur de fracture.
  - Un seuil de vitamine D protecteur de fracture n'est pas universellement admis, et l'utilité d'un dosage systémique de la vitamine D, entre autres chez les personnes âgées, n'est pas établie.
- L'administration d'un supplément de vitamine D (800 UI à 2.000 UI/j) avec apport suffisant de calcium (1.200 mg/j) peut réduire le risque de fractures ostéoporotiques, chez des personnes âgées

institutionnalisées.[25]

- L'administration de vitamine D3 (colécalciférol) en association au calcium réduit la fréquence des chutes chez les personnes âgées, institutionnalisées ou non ayant des taux faibles de vitamine D.[26]
- Il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'administrer systématiquement des suppléments de vitamine D3 et de calcium à des personnes âgées non institutionnalisées et sans ostéoporose identifiée.
- Toutes les études évaluant les traitements dans l'ostéoporose ont été menées chez des patients qui prenaient également des suppléments de vitamine D et calcium (*voir 9.5.*).
- Sur base de données limitées, la vitamine D à haute dose (⩾ 3000 UI/jour ou ⩾ 60 000 UI/mois) pourrait provoquer un effet temporairement négatif sur la fonction musculaire et donc augmenter le risque de chute, surtout chez les personnes âgées.[19]
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Un contrôle de la calcémie est recommandé en cas de traitement à des doses supérieures à 800 UI de vitamine D par jour, ou en cas d'utilisation de calcitriol, de calcifédiol ou d'alfacalcidol. Aux doses prophylactiques classiques, un tel contrôle n'est pas nécessaire.
- Des erreurs dans l'administration de vitamine D peuvent entrainer une intoxication à la vitamine D. Certaines précautions telles que l'explication de la posologie et du mode d'administration sont utiles pour éviter ces erreurs [*voir Folia de juillet 2022*].
  - Tenir compte d'un autre apport éventuel en vitamine D.
  - Chez les patients âgés en perte d'autonomie et avec des troubles cognitifs, la prudence est de mise avec les solutions hautement dosées. Ces dernières peuvent donner lieu à des erreurs de dosage et provoquer une intoxication à la vitamine D pouvant donner lieu à une hypercalcémie et une insuffisance rénale aigue.
- Tenir compte d'un autre apport éventuel en vitamine D.
- Chez les patients âgés en perte d'autonomie et avec des troubles cognitifs, la prudence est de mise avec les solutions hautement dosées. Ces dernières peuvent donner lieu à des erreurs de dosage et provoquer une intoxication à la vitamine D pouvant donner lieu à une hypercalcémie et une insuffisance rénale aigue.

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de calcium et à de fortes doses de vitamine D.
- L'utilisation d'antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique augmente les besoins en vitamine D, dont ils accélèrent la dégradation.

14.2.1.3. Tocophérol (vitamine E)

Positionnement

- *Voir 14.2.* et *Folia de février 2023*.
- L'utilité de la vitamine E comme antioxydant est mise en doute. Les suppléments en vitamine E n'ont aucun effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et les cancers [*voir Folia de février 2023*].
- La cholestase et d'autres formes de malabsorption des graisses, comme chez les patients atteints de mucoviscidose, peuvent provoquer une carence de vitamine E (RCP).
- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire

Indications (synthèse du RCP)

- Carence en vitamine E due à une cholestase ou autres formes de malabsorption des graisses.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- La vitamine E peut être utilisée durant l'allaitement, pour autant que les doses mentionnées dans le RCP soient respectées.

Patients âgés

- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Contre-indications

- Utilisation chez les prématurés (risque d'entérocolite nécrosante).

14.2.1.4. Vitamine K

Positionnement

- La vitamine K est présente dans les légumes verts, le poisson, le lait et les œufs. Une synthèse de vitamine K se fait également dans la partie terminale de l'intestin (fermentation bactérienne).
- Les nouveau-nés ne disposent pas d'une quantité suffisante en vitamine K et, contrairement au lait artificiel, le lait maternel contient peu de vitamine K. La vitamine K est par conséquent administrée à la naissance, par voie orale ou intramusculaire. Une administration orale seule n'est toutefois pas suffisante pour prévenir les hémorragies tardives dues à une carence en vitamine K, en particulier chez les nourrissons présentant une maladie hépatique ou une malabsorption.[27]
- Une hypovitaminose K due à un apport insuffisant est rare.
- L'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre peut entraîner une diminution de la production de vitamine K par la flore intestinale.[28]
- La résorption de la vitamine K est perturbée dans les états pathologiques associés à une cholestase, tels que l'obstruction des voies biliaires.
- La vitamine K a un rôle important dans la coagulation. Les antagonistes de la vitamine K font partie des anticoagulants (*voir 2.1.2.1.1.*).
- L'utilisation de la vitamine K2 (pas disponible comme médicament en Belgique) dans la prévention de l'ostéoporose n'est pas étayée par des études cliniques chez des personnes en bonne santé.[29]
- Une hypoprothrombinémie due à une synthèse déficiente des facteurs de coagulation dans des affections hépatocellulaires ne réagit généralement pas à l'administration de vitamine K.

Indications (synthèse du RCP)

- Hémorragie ou risque hémorragique accru résultant d'une activité vitaminique K insuffisante, p.ex. en cas de traitement par des antagonistes de la vitamine K.
- Traitement et prévention des hémorragies chez le nouveau-né.
- Cholestase ou malabsorption des graisses.

Effets indésirables

- Administration intramusculaire en cas de tendance hémorragique accrue: hématome.
- Administration intraveineuse: réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- La vitamine K1 (phytoménadione) peut être utilisée pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Patients âgés

- Chez les personnes âgées sous antagonistes de la vitamine K, l'administration de vitamine K a un effet antagoniste plus puissant.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Après administration de doses élevées de vitamine K, l'effet des antagonistes de la vitamine K est inhibé pendant plusieurs jours, et il sera dès lors parfois nécessaire d'administrer temporairement de l'héparine.
- Attention au risque accru d'anémie hémolytique en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).
- Lorsqu'elle est utilisée comme antidote, la vitamine K ne doit pas être administrée par voie intramusculaire car la voie d'administration IM présente des caractéristiques de dépôt et une libération continue de vitamine K1 qui pourrait provoquer des difficultés lors du rétablissement d'un traitement anticoagulant. De plus, les injections IM chez les patients sous anticoagulant risquent d'entraîner la formation d'hématomes.

Posologie

- En cas d'effet excessif des antagonistes de la vitamine K, l'administration de vitamine K est à envisager à partir d'un INR > 5, bien que l'interruption de l'antagoniste de la vitamine K suffise souvent (*voir 2.1.2.1.1.*).
- Prévention des hémorragies chez le nouveau-né: à la naissance, 1 mg par voie intramusculaire ou 2 mg par voie orale à répéter après 4 à 7 jours (si l'injection IM n'est pas réalisable ou si les parents refusent l'injection).
- Prévention des hémorragies chez le nourrisson exclusivement nourri au sein et ayant reçu la vitamine K par voie orale et non par voie intramusculaire à la naissance: 2 mg par semaine par voie orale jusqu'à l'âge de 3 mois.
- Patients présentant une cholestase ou une malabsorption des graisses: la dose dépend de l'INR.

14.2.2. Vitamines hydrosolubles

14.2.2.1. Thiamine (vitamine B_1)

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- Une carence sévère en thiamine peut provoquer une encéphalopathie de Wernicke, une affection neurologique sévère souvent méconnue dont le diagnostic clinique n'est pas toujours facile à poser. Les manifestations neurologiques sont variées, mais comprennent généralement une altération de la

conscience, des anomalies oculomotrices et des troubles de la marche et de l'équilibre.[30]

- Une carence sévère en thiamine peut survenir en cas de problèmes chroniques liés à l'alcool accompagnés d'une alimentation déficiente. Elle peut également survenir en cas de jeûne chronique, de vomissements persistants ou en cas de chirurgie bariatrique.[31 30]
- Certaines sources recommandent de traiter en continu à titre préventif toutes les personnes souffrant d'alcoolisme chronique avec de faibles doses de thiamine par voie orale [*voir Folia de mars 2016*].[32]
- Le risque d'encéphalopathie de Wernicke chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique est accru en phase de sevrage alcoolique, de malnutrition, d'affection hépatique induite par l'alcool ou lors d'une hospitalisation en raison d'une affection intercurrente[30] . L'administration parentérale préventive de thiamine est nécessaire chez ces patients à risque et un traitement parentéral curatif est nécessaire en cas de suspicion d'encéphalopathie de Wernicke [*voir Folia de mars 2016*].[33]
- Pour prévenir le syndrome de renutrition chez les patients dénutris (ensemble des complications cliniques liées à la renutrition chez les patients dénutris), l'administration de thiamine est nécessaire avant la mise en place d'une alimentation entérale ou parentérale, particulièrement lorsque du glucose est administré.[32]
- Il n'y a aucune preuve d'un effet positif de la thiamine sur les douleurs neuropathiques (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la carence en thiamine.

Effets indésirables

- Rare: Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

Patients âgés

- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Chez les personnes présentant un risque de carence en thiamine, une perfusion de glucose ne peut en principe pas être envisagée sans administration de thiamine en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une encéphalopathie de Wernicke. En cas de diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie nécessitant une perfusion de glucose hypertonique et si on ne dispose pas de thiamine, la perfusion sera toutefois débutée sans attendre et la thiamine sera administrée ensuite aussi vite que possible.

Administration et posologie

- Les doses suivantes sont proposées dans le cadre d'une encéphalopathie de Wernicke (la thiamine est souvent administrée de façon concomitante avec d'autres vitamines du groupe B) [*voir Folia de mars*

2016].

- A titre préventif (le sevrage alcoolique, malnutrition): 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), 1x/jour pendant 3 à 5 jours.
- En cas de delirium tremens: 500 mg i.v., 1 à 2x/jour.
- En cas de suspicion d'encéphalopathie de Wernicke, ou à titre curatif : 500 (éventuellement jusqu'à 750) mg i.v., 3x/jour pendant minimum 2 à 3 jours; en cas de réponse favorable, poursuivre avec 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à l'absence de réponse ultérieure.

- Administration continue à titre préventif (voir rubrique « *Positionnement* ») : 50 mg 2 x/jour (en préparation magistrale ou en complément alimentaire).

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B_2)

La riboflavine n'est plus disponible qu'en association à d'autres vitamines (*voir 14.2.2.8.*).

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- La carence en vitamine B2 est rare et fait généralement partie d'une carence multiple[34] Elle peut être substituée en administrant un complexe vitaminique B.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B_3 ou PP)

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- Le nicotinamide pour administration orale n'est plus disponible ni en monopréparation, ni en association avec d'autres vitamines.
- La carence en nicotinamide entraîne le développement d'un syndrome nommé pellagre. La pellagre est généralement associée à une carence multiple[35] ; outre la nicotinamide à forte dose, un complexe de vitamines B ou une préparation mulitivitaminée est également ajouté pour assurer an apport suffisant en autres vitamines, notamment en riboflavine (vitamine B_2) et en pyridoxine (vitamine B_6).[36]

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation du nicotinamide pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B_6)

Positionnement

- *Voir 14.2.* et *voir Folia d'octobre 2024.*
- La pyridoxine sous forme de comprimé n'est plus disponible comme médicament qu'en association à d'autres vitamines B (*voir 14.2.2.8.*).
- Une carence en pyridoxine peut survenir chez les nourrissons (suite à certaines maladies métaboliques, des diarrhées et chez les nourrissons > 6 mois exclusivement nourris au sein dont la mère présente une carence en pyridoxine).[37]
- Une carence peut également survenir lors d'un traitement chronique par l'isoniazide.[37]
- La pyridoxine (en association avec la doxylamine) est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes (*voir 12.4.1.3.*) [*voir Folia de mars 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Prophylaxie et traitement des carences avérées en vitamine B_6 qui peuvent survenir suite à une malnutrition, à un état pathologique spécifique ou à un traitement médicamenteux.
- Syndromes pyridoxino dépendants.

Effets indésirables

- Neuropathie périphérique sensitive, parfois motrice, en cas d'utilisation de doses élevées pendant plusieurs mois [*voir Folia d'octobre 2024*].

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). En cas d'utilisation prolongée, limiter la dose à maximum 25 mg de pyridoxine (vitamine B_6) par jour (en raison du risque de neuropathie pouvant survenir chez la mère).

Précautions particulières

- En cas de traitement prolongé, surtout à doses élevées, il est recommandé d'effectuer un dosage sanguin de la pyridoxine tous les six mois.

14.2.2.5. Vitamine B_{12}

Cette dénomination recouvre une série de cobalamines naturelles et semi-synthétiques dont l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine. Dans l'organisme, la vitamine B_{12} apparaît sous forme de cobalamide.

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- La carence en vitamine B_{12} peut entraîner une anémie macrocytaire et des troubles neurologiques (anémie pernicieuse).[38] [39] [40] La carence en vitamine B_{12} peut passer inaperçu lorsque le patient a été traité par une association qui contient de l'acide folique.[41]
- La carence en vitamine B_{12} peut survenir suite à une malabsorption, surtout chez les personnes âgées, après certaines chirurgies bariatriques, après gastrectomie totale et après résection de l'iléon (syndrome de l'intestin court ou "*short bowel syndrom*").[42]
- Un traitement prolongé par la metformine ou par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner

une carence en vitamine B_{12}.[42]

- Des carences en vitamine B_{12} chez les personnes qui suivent un régime végétarien équilibré sont très rares. Les personnes qui suivent un régime végétalien (aucun aliment d'origine animale, donc pas non plus de produits laitiers, ni d'œufs) ont besoin de suppléments en vitamine B_{12}[42] . Les enfants de mères végétaliennes courent également un risque de carence en vitamine B_{12} s'ils sont exclusivement nourris au sein.[40]
- En cas d'hypovitaminose B_{12}, la cyanocobalamine par voie orale à haute dose est au moins aussi efficace que la cyanocobalamine par voie intramusculaire.[40]
- L'hydroxocobalamine à haute dose est utilisée en cas d'intoxication au cyanure[43] (*voir 20.1.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie pernicieuse.
- Carence en vitamine B_{12}.
- Neuropathie secondaire liée à un déficit en vitamine B_{12}.
- Hydroxocobalamine: aussi anémie macrocytaire non biermérienne associée à une malabsorption ou une carence alimentaire.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les enfants de mères végétaliennes courent également un risque de carence en vitamine B_{12} s'ils sont exclusivement nourris au sein.[40]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

Patients âgés

- Une carence en vitamine B_{12} est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées et en cas d'utilisation chronique d'IPP et de metformine.[42]
- La carence en vitamine B_{12} peut survenir suite à une malabsorption, surtout chez les personnes âgées.
- Un déficit en vitamine B_{12} doit toujours être recherché en cas d'anémie macrocytaire, en particulier en présence de troubles neurologiques.
- En cas de suppléments en acide folique, le taux de vitamine B_{12} doit également être déterminé. La carence en vitamine B_{12} peut passer inaperçu lorsque le patient a été traité par une association qui contient de l'acide folique.
- La détermination du taux d'acide folique chez les personnes âgées souffrant de délirium ou de démence est parfois proposée, mais les preuves font défaut. Le guideline belge propose d'envisager la détermination du taux d'acide folique (ainsi que de la vitamine B6 et B_{12}) chez les patients atteints de démence, uniquement en présence d'une anémie, de paresthésie ou d'ataxie.[44]
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- La carence en vitamine B_{12} peut passer inaperçu lorsque le patient a été traité par une association qui contient de l'acide folique. En cas de suppléments en acide folique, le taux de vitamine B_{12} doit être déterminé.

Administration et posologie

- Traitement oral (voir Positionnement): cyanocobalamine 1 à 2 mg par jour.
- Traitement parentéral
  - Hydroxocobalamine:
    - Dose initiale: 1 mg par voie intramusculaire, un jour sur deux, pendant deux semaines.
    - Dose d'entretien: 1 mg tous les 2 à 3 mois.
  - Cyanocobalamine :
    - Dose initiale: 1 mg par voie intramusculaire, un jour sur deux, pendant deux semaines.
    - Dose d'entretien: 1 mg 1x/mois.

14.2.2.6. Acide folique (vitamine B_9)

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- Il est bien établi que l'administration d'acide folique avant la conception et dans la période périconceptionnelle (donc également avant la grossesse) diminue l'incidence d'anomalies congénitales au niveau du tube neural (*voir la rubrique "Posologie"*) [*voir Folia d'août 2019*].[45 46]
- La carence en acide folique est surtout due à un malabsorption et peut donner lieu à une anémie macrocytaire.[47] Une hypovitaminose B_{12} doit être exclue avant un traitement car l'acide folique peut masquer une carence en vitamine B_{12}. Un traitement par des doses élevées d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B_{12}. En cas d'anémie pernicieuse, l'administration d'acide folique seul corrige uniquement l'anémie, mais pas les troubles neurologiques.
- L'administration d'acide folique lors d'un traitement par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère diminue le risque de certains effets indésirables du méthotrexate [*voir Folia d'octobre 2021*]. En cas d'utilisation du méthotrexate à fortes doses, de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique est administré (*voir 14.2.2.7.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural (en période pré- et périconceptionnelle).
- En cas d'anémie hémolytique, pour compenser la consommation accrue d'acide folique.
- Chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère.

Contre-indications

- Carence en vitamine B_{12}.

Grossesse et allaitement

- L'administration d'acide folique est recommandée avant la conception et durant la période périconceptionnelle (voir la rubrique "*Positionnement*").
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

Patients âgés

- La détermination du taux d'acide folique chez les personnes âgées souffrant de délirium ou de démence est parfois proposée, mais les preuves font défaut. Le guideline belge propose d'envisager la détermination du taux d'acide folique (ainsi que de la vitamine B6 et B_{12}) chez les patients atteints de démence, uniquement en présence d'une anémie, de paresthésie ou d'ataxie.[44]
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Renforcement de l'activité et consécutivement de la toxicité du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégafur) par l'acide folique.
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine) en cas de prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).

Précautions particulières

- Exclure une carence en vitamine B_{12} avant de commencer le traitement avec l'acide folique (des doses élevées d'acide folique peuvent masquer une carence en vitamine B_{12}).

Posologie

- Traitement de la carence en acide folique: 0,5 à 1 mg 1x/jour jusqu'à normalisation du taux d'hémoglobine; dose d'entretien: 0,25 - 0,5 mg 1x/jour. La dose d'entretien maximale est de 0,5 mg 2x/jour.
- Traitement de l'anémie mégaloblastique ou de l'anémie d'origine médicamenteuse: 5 mg par jour pendant 4 mois.
- Réduction de la toxicité du méthotrexate:
  - une dose hebdomadaire de 5 à 10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate
  - ou une dose quotidienne de 1 mg (sauf le jour de la prise du méthotrexate selon certaines sources, mais cela est controversé).
- Prévention des anomalies congénitales dès le désir de grossesse et jusqu'à la fin du 1er trimestre.
  - **Prévention primaire**, 0,4-0,5 mg par jour dès le désir de grossesse et jusqu'à la fin du 1er trimestre. L'acide folique 0,4-0,5 mg n'est pas disponible sous forme de spécialité mais sous forme de complément alimentaire, et peut aussi être prescrit en préparation magistrale.
  - **Prévention secondaire** (femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une anomalie du tube neural, et chez les couples dont l'un des parents présente lui-même une malformation du tube neural): 4 mg par jour
  - Une dose élevée (4 mg) est utilisée en période périconceptionnelle chez les femmes diabétiques et drépanocytaires.
  - Chez d'autres femmes à risque élevé d'anomalies du tube neural (comme celles prenant des antiépileptiques ou prenant de la sulfasalazine [*voir 3.7.2.*], l'utilisation de doses plus élevées (4 mg) d'acide folique n'est plus recommandée.

14.2.2.7. Acide folinique

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- L'acide folinique et son isomère actif l'acide lévofolinique sont utilisés pour réduire la toxicité du méthotrexate à doses élevées utilisées en oncologie (*rescue*): ils ne sont administrés que quelques heures

après le méthotrexate, et ce afin de ne pas neutraliser les effets antitumoraux de ce dernier.
- Lors de l'usage de méthotrexate à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère, l'acide folique est proposé à la place de l'acide folinique, vu son coût plus faible (*voir 14.2.2.6.*).
- L'acide folinique est aussi utilisé pour diminuer la toxicité et contrecarrer les effets liées à un surdosage involontaire par des antagonistes de l'acide folique mais également comme traitement adjuvant dans certains traitements oncologiques (5-Fluorouracile), ainsi que lors d'un traitement par la pyriméthamine (*voir 11.3.5.*).
- Un mg d'acide lévofolinique correspond à 2 mg d'acide folinique.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Toxicité accrue du fluorouracil et ses prodrogues (capécitabine et tégafur).

14.2.2.8. Associations de vitamines B

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- La vitamine B_1 (thiamine) est souvent associée aux vitamines B_6 (pyridoxine) et B_{12} (cyanocobalamine).
- Il n'y a aucune preuve d'un effet positif de cette association sur les douleurs chroniques ou les névrites en dehors d'un contexte d'hypovitaminose. Cette indication n'est pas reprise dans le RCP [*voir Folia d'octobre 2024*].
- La pellagre est causé par une carence en nicotinamide (vitamine B_3). La pellagre est généralement associée à une carence multiple; outre la nicotinamide à forte dose, un complexe de vitamines B ou une préparation mulitivitaminée est également ajouté pour assurer an apport suffisant en autres vitamines, notamment en riboflavine (vitamine B_2) et en pyridoxine (vitamine B_6).[36]

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.
- Neuropathie périphérique sensitive, parfois motrice, en cas d'utilisation de doses élevées de vitamine B_6 pendant plusieurs mois [*zie Folia oktober 2024*].

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). En cas d'utilisation prolongée, limiter la dose de pyridoxine (vitamine B_6) à maximum 25 mg par jour (en raison du risque de neuropathie pouvant survenir chez la mère).
- On ne sait pas si des doses élevées de vitamines via le lait maternel pendant l'allaitement peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson. Dans le cadre d'une alimentation variée sans carences connues en vitamines, il est conseillé de ne pas utiliser une dose supérieure à l'apport journalier recommandé.

Précautions particulières

- En cas de traitement prolongé par vitamine B_6 (pyridoxine), surtout à doses élevées, il est recommandé d'effectuer un dosage sanguin de la pyridoxine tous les six mois.

14.2.2.9. Acide ascorbique (vitamine C)

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- La carence en acide ascorbique avec scorbut est exceptionnelle dans nos régions.[48]
- On ne dispose pas de preuves scientifiques concernant un effet bénéfique de la vitamine C dans les refroidissements et d'autres affections.[49]
- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.
- Il existe quelques médicaments contenant de la vitamine C mais on la retrouve surtout sous forme de compléments alimentaires en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention des carences en vitamine C.

Effets indésirables

- Diarrhée en cas de prise de doses élevées.
- Formation de calculs rénaux d'oxalate en cas de prise de doses élevées chez des individus prédisposés.
- Chez les patients atteints d'une hémochromatose héréditaire ou secondaire, d'une polycythémie ou d'une leucémie: surcharge en fer avec tachycardie, choc, acidose métabolique, coma, arrêt cardiaque suite à la mobilisation par l'acide ascorbique du fer accumulé.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Patients âgés

- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

14.2.3. Associations de vitamines

Positionnement

- *Voir 14.2.*
- Depuis mai 2026, il n'existe plus en Belgique de préparations combinées de vitamines pour administration orale en tant que médicament, mais de nombreuses préparations multivitaminées sont disponibles sous forme de compléments alimentaires.
- L'utilisation de préparations multivitaminées orales n'est pas utile dans nos régions, sauf chez les patients présentant une malabsorption.
- La pellagre est causé par une carence en nicotinamide (vitamine B_3). La pellagre est généralement associée à une carence multiple; outre la nicotinamide à forte dose, un complexe de vitamines B ou une préparation mulitivitaminée est également ajouté pour assurer an apport suffisant en autres vitamines, notamment en riboflavine (vitamine B_2) et en pyridoxine (vitamine B_6).[36]
- Les préparations à usage intraveineux sont un complément indispensable à l'alimentation parentérale totale.
- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie dans une revue Cochrane.[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Contre-indications

- **Grossesse (pour les préparations qui contiennent plus de 10.000 UI de vitamine A).**
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Grossesse et allaitement

- En dehors de la supplémentation en acide folique recommandée en début de grossesse et de l'apport de vitamine D durant la grossesse et l'allaitement, aucune indication n'existe pour une supplémentation systématique en vitamines ou minéraux chez la femme enceinte ou allaitante.[15]
- Il n'existe pas de données concernant l'utilisation systématique de ces associations pendant la grossesse.
- **Etant donné le risque de tératogénicité, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de supplément) est contre-indiquée pendant la grossesse.**
- L'utilisation de ces associations durant l'allaitement est probablement sans danger, pour autant que les doses mentionnées dans le RCP soient respectées.

Patients âgés

- Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, lorsque le stade est avancé (grade IV), une association de vitamines A (ou des caroténoïdes), C, E, cuivre et zinc a montré un effet positif limité sur la progression de la maladie (étude AREDS).[14] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.

Précautions particulières

- Les préparations qui contiennent de la vitamine B_{12} ou de l'acide folique risquent de masquer une anémie pernicieuse.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

14.2.4. Toniques

Positionnement

- Ce titre regroupe un certain nombre de spécialités qui contiennent entre autres des vitamines et dont l'efficacité n'est pas prouvée.

Contre-indications

- Revitalose C 1000® ne peut pas être utilisé en cas de phénylcétonurie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Iron deficiency anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/94/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-17)
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, *Oral Iron for Anemia: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343969/
3. **BMJ Best Practice**, *Iron deficiency anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/94/management-approach (consulté le 2024-05-17)
4. **BMJ Best Practice**, *Bariatric surgery sequelae>Metabolic and nutritional complications*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1046/details (consulté le 2024-05-17)
5. **SSMG/Domus Medica**, *Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/257?searchTerm=Aanvraag+van+laboratoriumtests+door+huisartsen (consulté le 2012-06-20)
6. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; et al.**, *Insuffisance cardiaque chronique - Mise à jour (LGA) - Février 2026*, WOREL, 2026
7. **Dynamed**, *Dental Caries>Prevention>Fluoride>Topical Fluoride*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/dental-caries#TOPIC_SFT_JWD_DZB (consulté le 2024-08-14)
8. **Dynamed**, *Hypomagnesemia - Approach to the Patient*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/hypomagnesemia-approach-to-the-patient#GUID-9E512DC7-663D-4CC8-8305-1B3B98447DAD (consulté le 2023-01-23)
9. **Garrison S. R. ; Korownyk C. S. ; Kolber M. R. ; Allan G. M. ; Musini V. M. ; Sekhon R. K. ; Dugre N.**, *Magnesium for skeletal muscle cramps*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32956536
10. **BMJ Best Practice**, *Muscle cramps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/569/management-approach (consulté le 2024-09-08)
11. **Dynamed**, *Potassium Chloride>Dosing/Administration>Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/potassium-chloride#GUID-4DED46F4-8FF4-454C-9EF8-12B6B65CFEB1 (consulté le 2024-05-21)
12. **BMJ Best Practice**, *Assessment of hypokalaemia>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/59/aetiology (consulté le 2024-05-21)
13. **Nault D. ; Machingo T. A. ; Shipper A. G. ; Antiporta D. A. ; Hamel C. ; Nourouzpour S. ; Konstantinidis M. ; Phillips E. ; Lipski E. A. ; Wieland L. S.**, *Zinc for prevention and treatment of the common cold*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014914.pub2
14. **Evans J. R. ; Lawrenson J. G.**, *Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000254.pub5

15. **Conseil Supérieur de la Santé**, *Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - Partim I: vitamines et oligo-éléments*, CSS, 2015
16. **Dynamed**, *Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-sclerosing-cholangitis-psc#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-05-23)
17. **Dynamed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Medications>Fat-soluble Vitamins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#VITAMINS (consulté le 2024-05-23)
18. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-23)
19. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D deficiency>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641 (consulté le 2024-06-04)
20. **Dynamed**, *Vitamin D Deficiency in Adults>Epidemiology*, 2021, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/vitamin-d-deficiency-in-adults#LOW_VITAMIN_D_INTAKE_AND_ABSORPTION
21. **Conseil Supérieur de la Santé**, *Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - Partim I: vitamines et oligo-éléments*, CSS, 2015
22. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D definciency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641/prevention (consulté le 2024-05-23)
23. **HGR**, *Voedingsaanbevelingen voor België - 2016*, Hoge Gezondheidsraad, 2016
24. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D definciency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-23)
25. **Avenell A. ; Mak JCS. ; O'Connell D. ; et al**, *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review)*, The Cochrane Collaboration, 2014
26. **Cameron I. D. ; Dyer S. M. ; Panagoda C. E. ; Murray G. R. ; Hill K. D. ; Cumming R. G. ; Kerse N.**, *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191554
27. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin K (Phytonadione)>Vitamin K Deficiency in Children>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_BZK_N4L_TNB (consulté le 2024-05-23)
28. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin K (Phytonadione)>Vitamin K Deficiency in Children>Causes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_YKY_JFZ_2NB (consulté le 2024-05-23)
29. **Bax W.**, *Fractuurpreventie*, NHG-Standaard, 2025
30. **BMJ Best Practice**, *Wernicke's encephalopathy>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/405 (consulté le 2024-05-23)
31. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/aetiology (consulté le 2024-05-23)
32. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/management-approach (consulté le 2024-05-23)
33. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-23)
34. **Dynamed**, *Vitamins for Disease Prevention>B Vitamins>Vitamin B2 (Riboflavin)>Overview of Vitamin B2 (Riboflavin)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/vitamins-for-disease-prevention#TOPIC_IV3_KVH_Y5B (consulté le 2024-05-23)
35. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B3 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/634/aetiology (consulté le 2024-05-23)
36. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B3 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/634/management-approach (consulté le 2024-05-23)
37. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin B Complexes>Vitamin B6 (Pyridoxine)>Vitamin B6*

Deficiency in Children, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_HLL_XJZ_2NB (consulté le 2024-05-23)
38. **BMJ Best Practice**, *Assessment of anemia>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/93/diagnosis-approach (consulté le 2024-05-23)
39. **BMJ Best Practice**, *Assessment of anemia>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/93/aetiology (consulté le 2024-05-23)
40. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/management-approach (consulté le 2024-05-23)
41. **Dynamed**, *Vitamin B12 Deficiency>Diagnosis>Making the diagnosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/vitamin-b12-deficiency#MAKING_THE_DIAGNOSIS (consulté le 2024-03-15)
42. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/aetiology (consulté le 2024-05-23)
43. **BMJ Best Practice**, *Common toxic plant ingestions>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1051/treatment-algorithm (consulté le 2024-05-23)
44. **De Brandt M. ; Bakker S. ; Flerackers S. ; Stulens T. ; Verschraegen J. ; De Lepeleire J.**, *Richtlijn: Diagnostiek van dementie in de huisartsenpraktijk*, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2020, https://www.dementie.be/wp-content/uploads/2020/01/2020-Richtlijn-dementie-cebam-validated.pdf
45. **BMJ Best Practice**, *Routine antenatal care>Details>Pre-conception care*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/493/details (consulté le 2024-05-24)
46. **Dekker N. ; Goemaes R. ; Neirinckx J. ; Seuntjens L. ; Smets K.**, *Zwangerschapsbegeleiding*, Domus Medica, 2015, https://www.domusmedica.be/richtlijnen/zwangerschapsbegeleiding
47. **BMJ Best Practice**, *Folate deficiency>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/823 (consulté le 2024-05-24)
48. **BMJ Best Practice**, *Vitamin C deficiency>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/632 (consulté le 2024-05-24)
49. **Dynamed**, *Vitamins for Disease Prevention>Vitamin C (Ascorbic Acid)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/vitamins-for-disease-prevention#GUID-B76C2937-C2B9-44FA-9B68-4C5191A776BC (consulté le 2023-12-26)

15. Dermatologie

15.1. Médicaments anti-infectieux
15.2. Corticostéroïdes
15.3. Antiprurigineux
15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses
15.5. Acné
15.6. Rosacée
15.7. Psoriasis
15.8. Kératolytiques
15.9. Enzymes
15.10. Préparations protectrices
15.11. Immunomodulateurs
15.12. Médicaments divers en dermatologie.
15.13. Pansements actifs

Les antibactériens (*voir 11.1.*), les antimycosiques (*voir 11.2.*), les corticostéroïdes (*voir 5.5.*), les antihistaminiques H_1 (*voir 12.4.1.*) et les vitamines (*voir 14.2.*) utilisés par voie générale dans certaines affections de la peau, sont repris dans les chapitres correspondants. Certains médicaments à usage systémique utilisés dans l'acné sévère (*voir 15.6.*) et dans le psoriasis (*voir 15.8.*) sont toutefois repris dans ce chapitre.
Le "Formulaire Thérapeutique Magistral", édité sous la responsabilité de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) décrit, entre autres, un certain nombre de préparations magistrales à usage dermatologique validées (*www.ftm-tmf.be*).

Positionnement

- Pour un certain nombre de maladies cutanées, l'étiologie n'est pas bien établie et un traitement causal n'est dès lors pas possible.
- Plusieurs affections dermatologiques (alopécie, éruptions maculo-papuleuses, urticaire, eczéma, photodermatite, érythème exsudatif polymorphe et nécrolyse épidermique toxique) peuvent être des effets indésirables d'un traitement médicamenteux. Les médicaments susceptibles de provoquer des éruptions cutanées sont notamment des antibiotiques, l'amiodarone, la carbamazépine, les phénothiazines, le méthotrexate, les thyréostatiques, les AINS, la chlorothiazide, les β-bloquants, le fluconazole, les IECA, les antagonistes calciques, la bromocriptine). Voir également *Folia de mai 2021*.[1,2]
- Le choix du véhicule et des excipients peut influencer considérablement les effets thérapeutiques et les effets indésirables.
    - Une pommade hydrophobe (p.ex. vaseline blanche) est considérée, en galénique, comme le véhicule le plus approprié pour traiter les dermatoses lichénifiées ou hyperkératosiques, mais ce sont des pommades au toucher gras.
    - Une crème hydrophile (p.ex. crème au cétomacrogol) est considérée, en galénique, comme le véhicule le plus approprié pour le traitement des dermatoses aiguës et subaiguës. Ces crèmes nécessitent l'addition d'agents conservateurs qui peuvent être sensibilisants. Il convient dès lors de vérifier les allergies des patients avant d'utiliser ces préparations.
    - Les gels hydrophiles (p.ex. gel au carbomère) sont utiles pour le traitement des dermatoses du cuir chevelu et autres zones pileuses et lorsqu'une base non grasse est souhaitable. Ces gels renferment souvent de l'alcool et du propylèneglycol qui peuvent causer une irritation ou une sensation de brûlure quand ils sont appliqués sur une peau érodée ou fissurée.
    - Les solutions aqueuses ont une action desséchante et rafraîchissante. Elles sont utiles dans les dermatoses bulleuses ou vésiculeuses, dans les dermatoses des zones pileuses et en cas de macération dans les plis cutanés.
    - Les solutions hydroalcooliques ont les mêmes effets que les solutions aqueuses en cas de peau

intacte; si la couche cornée de l'épiderme est lésée, l'administration de solutions hydroalcooliques peut provoquer une douleur aiguë.

- Les suspensions et les émulsions ont en général les mêmes indications que les solutions. Les émulsions déposent un film lipidique très mince. Les particules de poudres dans les suspensions peuvent former des agglomérats avec les sécrétions de la peau et ne sont dès lors pas indiquées dans les dermatoses humides.

Effets indésirables

- Des réactions allergiques, essentiellement dermatite de contact allergique (eczéma), sont possibles avec presque toutes les substances appliquées sur la peau, avec souvent une hypersensibilité croisée entre les substances chimiquement apparentées. Des réactions allergiques surviennent non seulement avec les principes actifs, mais aussi avec des excipients comme les véhicules, les agents conservateurs ou les substances aromatiques (parfums). Des préparations contenant un même principe actif peuvent dès lors être différemment tolérées.
- Irritation cutanée et dermatite irritative.
- En théorie, les effets indésirables systémiques des médicaments administrés par voie locale sont identiques à ceux de ces mêmes médicaments administrés par voie systémique. Etant donné que la quantité qui atteint la circulation systémique est généralement très faible, le risque de réactions systémiques est très faible, sauf en cas de traitement prolongé et/ou sur une surface étendue avec notamment des corticostéroïdes puissants ou des immunomodulateurs topiques. Le risque d'effets indésirables systémiques est plus important en cas d'application sur une peau lésée ou sous un pansement occlusif.

15.1. Médicaments anti-infectieux

15.1.1. Antiseptiques - désinfectants

Le digluconate de chlorhexidine en savon n'est plus commercialisé depuis août 2026.

Positionnement

- Les *antiseptiques* empêchent la multiplication des germes sur la peau et les muqueuses. Le terme *désinfectant* est réservé aux substances antimicrobiennes appliquées sur des matériaux inertes tels que des instruments chirurgicaux. Certaines substances peuvent être utilisées à la fois comme antiseptique et comme désinfectant.
- L'utilisation d'antiseptiques, dans le soin des plaies p.ex., n'est pas systématiquement nécessaire: un simple nettoyage avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) ou de l'eau courante potable est souvent suffisant.[3]
- Les antiseptiques, en cas de plaies infectées, sont à préférer aux antibiotiques à usage local qui sont associés à un plus grand risque de résistance, surtout en cas d'utilisation prolongée.[3]
- De nombreux antiseptiques plus anciens, notamment le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium (3%) et la chlorhexidine entrainent un risque de lésions tissulaires. Leur utilisation sur les plaies ouvertes a une balance bénéfice-risque défavorable. Des concentrations plus faibles d'hypochlorite de sodium (0,025%) semblent moins toxiques.[4 5]
- Le peroxyde d'hydrogène est indiqué, selon le RCP, comme un désinfectant à effet nettoyant.
- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande un lavage corporel complet avec un savon antiseptique à base de chlorhexidine ou de povidone iodée, une fois par jour pendant 5 jours pour la décolonisation des patients porteurs de MRSA (voir Avis 9277 (2022)).
- L'éosine ne possède aucune propriété antiseptique démontrée. De plus, l'éosine donne une coloration rouge à la peau qui peut masquer l'inflammation.[3] Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine, mais elle

est toujours disponible en tant que dispositif médical.
- Les antiseptiques sont fréquemment utilisés en prophylaxie avant une intervention chirurgicale, sur une peau intacte.[6]
- Plusieurs antiseptiques ne sont pas disponibles en tant que médicaments mais bien en tant que dispositifs médicaux (et ne figurent donc pas dans ce Répertoire). C'est également le cas pour certaines spécialités qui contiennent les mêmes principes actifs à une plus faible concentration.

Contre-indications

- Chlorhexidine et peroxyde d'hydrogène: ne pas utiliser dans des cavités corporelles fermées (fistules, abcès).
- Hypochlorite de sodium: ne pas utiliser en cas de brûlure.
- Povidone iodée: un usage régulier ou un usage sur de grandes surfaces est à déconseiller:
  - dans le deuxième et troisième trimestre de la grossesse;
  - chez les femmes qui allaitent;
  - chez les nouveau-nés et prématurés;
  - chez les patients atteints de troubles thyroïdiens ou en cas de traitement au lithium.

Effets indésirables

- Irritation de la peau et des muqueuses.
- Réactions allergiques (p.ex. dermatite de contact allergique) pour bon nombre d'antiseptiques, surtout le nitrofural et plus rarement la chlorhexidine, l'hexamidine et la povidone iodée. La chlorhexidine peut en plus provoquer des réactions allergiques systémiques, voire même une anaphylaxie [*voir Folia de juin 2017*].[3]
- Ralentissement de la cicatrisation.
- Povidone iodée:
  - un effet sur la glande thyroïde ne peut être exclu lors de l'utilisation sur de grandes surfaces ou chez les jeunes enfants.
  - irritation sur des surfaces mal séchées (p.ex. lors d'interventions chirurgicales).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Povidone iodée: en cas d'utilisation régulière ou sur de grandes surfaces, une absorption systémique est possible, ce qui peut provoquer des problèmes au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse, et pendant la période d'allaitement.
- Chlorure de benzalkonium, cétrimide, chlorhexidine, hexamidine (RCP uniquement), hypochlorite de sodium, tosylchloramide (RCP uniquement) et peroxyde d'hydrogène (RCP uniquement): les données sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Il est préférable de ne pas appliquer le cétrimide sur la poitrine pendant l'allaitement, afin d'éviter un contact direct avec l'enfant.
- Chloroxylénol et nitrofural: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- La présence de matières organiques telles que sang, pus ou débris tissulaires, réduit l'efficacité de certaines préparations. La plaie doit toujours être soigneusement nettoyée avec de l'eau ou du sérum physiologique avant d'appliquer un antiseptique.
- Certaines préparations doivent être diluées au préalable. Pour éviter les irritations et d'éventuelles brûlures, il faut suivre les recommandations du RCP ou de la notice pour le public.
- Le contact avec les yeux doit être évité (sauf si l'application au niveau des yeux est mentionnée explicitement dans le RCP).
- L'ingestion ou l'inhalation accidentelle de certains antiseptiques ou désinfectants peut provoquer de sévères complications, parfois fatales.
- L'utilisation de différents antiseptiques au même endroit est à déconseiller vu le risque d'effet toxique (p.ex. hypochlorite de sodium et chlorhexidine en dentisterie) ou de perte d'efficacité (p.ex. la povidone iodée et le peroxyde d'hydrogène).

15.1.2. Antibiotiques et sulfamidés

La clindamycine et l'érythromycine à usage topique sont reprises avec les médicaments de l'acné (*voir 15.6.*).
Les antibactériens, utilisés par voie générale dans certaines affections de la peau, sont repris dans le chapitre Infections (*voir 11.1.*).

Positionnement

- Les antiseptiques suffisent généralement lorsqu'une désinfection de la plaie est nécessaire. L'application locale d'antibiotiques peut entraîner le **développement de résistances** et un **retard de cicatrisation**.[3] L'utilisation en prophylaxie de produits dermatologiques contenant des antibiotiques ou des sulfamidés n'est pas étayée.
- Le risque de développement de résistances lié à l'application locale d'antibiotiques est problématique pour les antibiotiques pouvant aussi être employés par voie générale.[3]
- La sulfadiazine argentique est indiquée, selon le RCP, pour le traitement et la prévention des infections résultant de brûlures. Elle a été associée à un retard de cicatrisation en cas d'usage prolongé. La plus-value de ces produits dans le traitement des brûlures n'a pas été prouvée.[7]
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
  - Décontamination des porteurs de SARM dans les établissements de santé: mupirocine 2% par voie nasale.
  - Impétigo en cas de lésions limitées [*voir aussi Folia de novembre 2018*]:
    - Premier choix: acide fusidique 2%.
    - Chez un porteur connu de SARM: mupirocine 2% sur la lésion.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des dermatoses infectées.
- Mupirocine: éradication chez les patients porteurs de *Staphylococcus aureus*, en particulier les souches méticillino-résistantes (MRSA), dans les hôpitaux et autres institutions de soins.
- Sulfadiazine argentique: prévention et traitement des infections dans les brûlures (voir remarque dans la rubrique "Positionnement").

Contre-indications

- Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Effets indésirables

- Rarement: dermatite de contact allergique, plus fréquente avec la bacitracine qu'avec les autres

antibiotiques topiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, des brûlures et une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Grossesse:
  - Acide fusidique: les données sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Mupirocine, association bacitracine + polymyxine B, sulfadiazine argentique: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).
  - Les tétracyclines (oxytétracycline et tétracycline) peuvent être appliquées sans risque sur la peau au cours du premier trimestre. À partir de la 16e semaine, l'utilisation de grandes quantités sur une peau lésée est à éviter en raison du manque de données sur la sécurité. Théoriquement, ces médicaments peuvent affecter le développement dentaire et osseux.
- Allaitement:
  - Acide fusidique: les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes (pas de signal d'effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - La mupirocine peut être utilisée sans danger pendant l'allaitement.
  - Sulfadiazine d'argent : son utilisation pendant l'allaitement, en quantité limitée, est probablement sûre.
  - Les tétracyclines et associations contenant des tétracyclines (bacitracine + polymyxine B) ne peuvent pas être utilisées pendant plus de 3 semaines car elles peuvent théoriquement entraîner une détérioration des dents et des os du nourrisson.

Patients âgés

- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Une hypersensibilité croisée peut poser des problèmes avec les antibiotiques chimiquement apparentés employés par voie systémique.
- Sulfadiazine argentique: à éviter dans toutes les formes de déficit en G6PD en raison du risque d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

15.1.2.1. Antibiotiques

15.1.2.2. Sulfamidés

15.1.3. Antimycosiques

Positionnement

- Un traitement est débuté lorsque les mesures d'hygiène locales et de séchage ne sont pas suffisantes.

- Dans les infections mycosiques superficielles, un traitement local donne généralement un résultat satisfaisant. Un traitement oral n'a de plus-value qu'en cas d'atteinte étendue, d'échec du traitement local, d'infection chronique ou d'immunodépression.[8]
- Pour le traitement des *tinea pedis, corporis* et *cruris* (dermatophytoses), il existe des preuves limitées en faveur des allylamines (terbinafine) en comparaison aux dérivés azoliques.[9]
- Dans les infections à Candida (intertrigo, *tinea manuum*), le traitement avec des dérivés azoliques est le traitement le mieux documenté.[10]
- Dans l'érythrasma dû à *Corynebacterium*, les données disponibles sont limitées. En pratique, le miconazole est utilisé, bien que les études manquent. En cas d'échec, l'acide fusidique en application locale, dont l'efficacité est mieux étayée, constitue une alternative. Si les traitements locaux sont insuffisants, un traitement oral par clarithromycine est une approche documentée.[11]
- Dans le pityriasis versicolor, la prise en charge repose essentiellement sur des traitements topiques. Tous les traitements topiques sont globalement aussi efficaces, le choix repose donc sur les préférences du patient. Les traitements topiques comprennent la terbinafine, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole, le clotrimazole et le miconazole.[12]
- Dans le traitement de la *dermatite séborrhéique*, le kétoconazole est l'antifongique azolé le plus étudié.
- Les mycoses des ongles (onychomycoses) ne constituent qu'un problème cosmétique chez les personnes en bonne santé. Un traitement n'est utilisé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré mais il peut être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique.
  - Pour le traitement, un antifongique par voie systémique est plus efficace que le traitement local (*voir 11.2.*).[13 14]
  - Un traitement topique est une option s'il existe une contre-indication au traitement systémique ou s'il s'agit d'une onychomycose distale ou superficielle. Dans ces cas, un vernis à ongles à base de ciclopirox [*voir Folia de janvier 2019*] ou d'amorolfine (usage moins documenté) peut suffire; un limage régulier de l'ongle est nécessaire pour obtenir une efficacité maximale. Le traitement local a un effet plus limité que le traitement oral, mais expose à moins d'effets indésirables et présente moins de contre-indications.[9]
- Dans *l'érythème fessier du nourrisson*, une crème barrière telle que l'oxyde de zinc est traditionnellement utilisée et appliquée initialement pour réduire l'irritation. En cas de surinfection par Candida albicans, un antimycosique a un effet étayé.[15]
- Dans les dermatomycoses étendues, un antimycosique par voie systémique est souvent associé au traitement local.
- La *tinea capitis* nécessite un traitement systémique car les traitements topiques ne pénètrent pas dans la tige du cheveu, où réside l'infection fongique.[9] La terbinafine et l'itraconazole sont proposés comme traitements systémiques[16] (*voir 11.2.*)
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
  - Si les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes en cas d':
    - infections à Candida (dermatite des langes, intertrigo): isoconazole 1%;
    - infections à dermatophytes (tinea pedis, corporis, cruris): terbinafine 1% ou isoconazole 1%.
  - Onychomycoses (*voir 11.2.3.*): lorsque le traitement est indiqué, la BAPCOC opte pour un traitement systémique comme premier choix et comme alternative (mais moins efficace) pour un traitement local au ciclopirox.

Indications (synthèse du RCP)

- Amorolfine, ciclopirox: onychomycoses.
- Dérivés azoliques: infections à Candida, dermatophytoses (tinea pedis, cruris, corporis).
- Terbinafine: tinea (pedis, corporis, cruris), pityriasis versicolor, candidose cutanée.

Effets indésirables

- Dermatite de contact allergique, rarement irritation cutanée.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Grossesse:
  - Clotrimazole et miconazole : leur utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. Ce sont les antifongiques topiques les mieux documentés pendant la grossesse. Les données disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
  - Ciclopirox, kétoconazole, sulconazole et terbinafine: leur utilisation pendant la grossesse est probablement sûre (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Amorolfine et isoconazole: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont peu nombreuses mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: l'utilisation de ces médicaments est possible durant l'allaitement à condition que l'enfant n'entre pas en contact direct avec le médicament. En cas d'application sur le mamelon, le sein doit être nettoyé avant la tétée.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des infections mycosiques cutanées superficielles est la même que chez les personnes plus jeunes, et le traitement local est généralement privilégié (voir la *rubrique "positionnement"*).
- Concernant le traitement local, la méthode d'application jouant un rôle majeur dans le processus de guérison, il est important que cela soit réalisé de manière professionnelle (un membre du personnel infirmier en MR/MRS par exemple) (consensus d'experts).
- Dans l'onychomycose, comme chez les personnes plus jeunes, un traitement systémique est à réserver aux situations d'immunosuppression ou de diabète sucré et après confirmation mycologique (BAPCOC). Un traitement systémique à visée esthétique ne se justifie jamais chez la personne âgée. En effet, il s'agit d'affections généralement banales et ni la guérison ni l'amélioration esthétique ne sont garantis avec le traitement per os (guérison mycologique chez environ 50 % des patients), alors que le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sérieuses est réel.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale. Le miconazole est un inhibiteur du CYP2C9 (*voir Tableau Ic.* et *Tableau Id. dans Intro 6.3.*).

Précautions particulières

- Ciclopirox: du vernis à ongles ordinaire ou d'autres produits cosmétiques pour les ongles ne doivent pas être appliqués sur les ongles traités.

15.1.4. Antiviraux

Positionnement

- L'efficacité des traitements topiques antiviraux n'est pas bien établie.[17]
- Ces traitements topiques antiviraux ont comme indication dans le RCP les infections de la peau et des lèvres dues à l'*Herpes simplex*. Lors d'une poussée d'herpès labial, un tel traitement, même précoce, n'a que peu d'intérêt et n'influence pas l'incidence des récidives ultérieures.[18] Dans l'herpès génital, seul le traitement oral est recommandé.[17] En ce qui concerne le traitement antiviral par voie systémique dans les infections à *Herpes simplex*, *voir 11.4.1*.
- Le docosanol a comme indication dans le RCP le traitement précoce de l'herpès labial. Son efficacité n'a pas été prouvée dans des études cliniques de bonne qualité.
- L'association à base d'aciclovir et d'hydrocortisone n'a pas d'efficacité démontrée: l'ajout de corticostéroïde expose théoriquement à un risque d'aggravation de l'infection ou de surinfection.[19]
- L'association d'héparine et de zinc est indiquée, selon le RCP, dans le traitement précoce des infections à *Herpes simplex*. Il n'existe pas de preuve d'efficacité de cette association.
- **Indications en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
  - Herpès labial: la place est très limitée. Choix: aciclovir 5%.
  - Herpès génital: choix: valaciclovir ou aciclovir, par voie orale uniquement.

Indications (synthèse du RCP)

- Aciclovir: infections dues à l'*Herpes simplex*.
- Docosanol: traitement précoce de l'herpès labial (mais voir Positionnement).

Effets indésirables

- Réactions allergiques, souvent dues aux excipients (rare).
- Docosanol: traitement précoce de l'herpès labial (mais voir "Positionnement").

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Grossesse.
  - Aciclovir: les données sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Docosanol: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations) (RCP).
- Allaitement.
  - Aciclovir: selon nos sources, l'aciclovir peut également être utilisé pendant l'allaitement.
  - Docosanol: le docosanol peut être utilisé pendant l'allaitement (RCP).

15.1.5. Médicaments contre la pédiculose

Positionnement

- Depuis novembre 2018, il n'existe plus de traitements enregistrés comme médicaments dans la pédiculose. Les options thérapeutiques disponibles sont la "méthode du peigne mouillé" et la

diméticone.[20]

- La "méthode du peigne mouillé" est une alternative efficace à l'utilisation de pédiculicides, elle peut aussi être utile lorsqu'une résistance aux pédiculicides est suspectée. Elle repose sur une élimination mécanique des poux par le passage systématique d'un peigne fin sur l'ensemble de la chevelure mouillée, après un shampooing classique, avec ou sans démêlant. L'opération doit être répétée deux fois par semaine pendant deux semaines.[20]
- La diméticone (dispositif médical) formerait un film asphyxiant autour du pou lors de l'application locale; elle n'est pas enregistrée comme médicament en Belgique. L'efficacité a été démontrée dans quelques études contrôlées. Le produit n'est pas toxique et n'est pas susceptible de provoquer des résistances.[20]
- La lotion de perméthrine à 1% et la lotion de malathion à 0,5% sont des traitements médicamenteux efficaces[20] , mais ont été retirés du marché à cause du risque de réactions allergiques locales et systémiques et d'induction de résistances. Ces lotions peuvent encore être prescrites en préparation magistrale mais la balance bénéfice-risque est incertaine. Les risques en cas d'usage correct et occasionnel, sont plutôt limités. Ces produits exposent à des intoxications graves en cas d'ingestion. L'efficacité du traitement est moins facile à déterminer, notamment en raison des incertitudes quant au profil de résistance locale.[21]
- Aucun effet de l'usage préventif des médicaments contre la pédiculose n'a été prouvé.

15.1.6. Médicaments contre la gale

Seul le traitement médicamenteux est abordé ici. Pour d'autres mesures de prise en charge (vêtements, linge, ...), voir *La Fiche Maladies Infectieuses Gale (PDF)*.

Positionnement

- *Voir Folia de juillet 2025*.
- Une application correcte du traitement local et la décontamination de l'environnement sont essentielles pour la réussite du traitement, voir Les Cahiers de l'AVIQ: Gale commune (PDF).
- Après un contact avec un patient qui a la gale, le lavage des mains à l'eau et au savon suffit pour prévenir la transmission. Le linge est à décontaminer par un lavage à plus de 60°C.[22]
- Certaines guidelines conseillent de traiter en même temps les partenaires sexuels, colocataires et personnes vivant sous le même toit (asymptomatiques ou non, ayant eu un contact peau à peau de plus de 15 minutes).[23]
- La crème de perméthrine à 5% a le rapport bénéfice-risque le mieux documenté.[23]
- Le benzoate de benzyle à 25% (en préparation magistrale) a aussi le traitement de la gale comme indication dans le RCP, mais il est moins efficace.[24]
- L'ivermectine par voie orale (*voir 11.3.1.*) et en crème à 1 % a une activité prouvée et est probablement aussi efficace que la crème de perméthrine.[23] Les deux voies d'administration sont reprises par la BAPCOC (*voir 11.5.3.8.*) et des sources EBM.
- La gale ne figure pas parmi les indications dans le RCP de l'ivermectine à usage local disponible comme spécialité en Belgique (*voir 15.7.*). Il s'agit d'une alternative très coûteuse.
- **Traitement local (BAPCOC 2022).** Les recommandations actuelles du guide BAPCOC seront bientôt mises à jour pour tenir compte du guideline du WOREL.
  - Un traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local.
  - Premier choix: perméthrine 5% crème (spécialité ou préparation magistrale: crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM).
  - Alternatives:
    - ivermectine 1% local (*off-label*);
    - ivermectine orale;
    - émulsion à 25% de benzyle benzoate *FTM*.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de la gale.

Effets indésirables

- Irritation cutanée, surtout avec le benzoate de benzyle.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Grossesse:
  - Benzoate de benzyle et perméthrine: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Allaitement:
  - Benzoate de benzyle et perméthrine: selon nos sources, le benzoate de benzyle et la perméthrine peuvent être utilisés en toute sécurité pendant l'allaitement.
  - Ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'ivermectine pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la gale est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*) mais la crème doit également être appliquée sur le visage, le cuir chevelu et le cou.
- En institution, pour prévenir la transmission de l'infection:
  - se laver les mains à l'eau tiède et au savon après un contact avec un patient porteur de la gale (les solutions antiseptiques ne sont pas efficaces contre les parasites);
  - isoler le patient jusque 24 à 48 heures après le début du traitement;
  - le traitement préventif du personnel n'est pas recommandé.
- La *gale croûteuse* (anciennement appelée *norvégienne*) est une forme atypique et très contagieuse de la gale qui se manifeste surtout chez des patients immunodéprimés et chez des personnes âgées. Elle provoque moins de démangeaisons et est caractérisée par des lésions croûteuses et une kératose. Un traitement combiné (perméthrine par voie locale + ivermectine orale) est nécessaire.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Le contact avec les yeux doit être évité.
- Malgré un traitement efficace, des démangeaisons peuvent subsister pendant 3 à 4 semaines et les lésions ne disparaissent que lentement. Le patient doit en être averti afin d'éviter un nouvel emploi inutile de ces médicaments. Les démangeaisons peuvent être traitées avec une crème hydratante, des préparations à base de menthol ou des antihistaminiques par voie orale. Des corticostéroïdes locaux ne peuvent être utilisés que lorsque la gale n'est plus active.

Administration

- Couper les ongles de mains et des pieds de façon courte. Ainsi, le traitement peut être appliqué correctement sous les ongles et le patient ne se blesse pas s'il se gratte.
- Le traitement doit être appliqué sur une peau propre et sèche, au minimum une heure après la douche. Enduire tout le corps de crème (du bord de la mâchoire jusqu'à la plante des pieds) et laver après au moins 12 heures
- La crème doit également être appliquée soigneusement entre les doigts et les orteils, les poignets, les aisselles, les organes génitaux externes, les fesses et les zones situées sous les ongles des doigts et des orteils.
- Chez les enfants de moins de 12 ans, les patients immunodéprimés, et les personnes âgées vulnérables, le traitement doit également être appliqué sur le visage, les sourcils, le cou, les oreilles, la zone derrière les oreilles et le cuir chevelu.
- Le traitement avec la crème à 5% de perméthrine (en spécialité ou en magistrale: "Crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM") est à répéter éventuellement après 1 à 2 semaines.
- Le benzoate de benzyle (en magistrale: "Emulsion à 25% de benzyle benzoate FTM") doit être appliqué à raison de 3 applications à intervalle de 24h (sans se laver entretemps), à répéter éventuellement après 1 à 2 semaines.
- Après chaque traitement local, il convient de laver les vêtements et les draps, voir *Les Cahiers de l'AVIQ: Gale commune (PDF)*.

15.2. Corticostéroïdes

Positionnement

- Les corticostéroïdes en application cutanée ont une place dans le traitement d'affections inflammatoires cutanées telles que l'eczéma [*voir Folia de janvier 2023*], ou le lichen plan[25] , et dans le traitement d'affections prolifératives telles que le psoriasis[26] , le traitement d'affections auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé[27] et le traitement d'affections malignes au stade précoce telles que le *mycosis fongoïde*.[28]
- En cas de psoriasis étendu les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés temporairement, mais d'autres traitements (systémiques) sont souvent plus appropriés.[26]
- On peut réduire le risque d'effets secondaires, en évaluant correctement l'indication d'un traitement local par des corticostéroïdes, en adaptant la puissance du corticostéroïde au degré de sévérité de l'affection et à sa localisation, en limitant la durée du traitement et en évitant d'appliquer les corticostéroïdes puissants sur le visage et chez les jeunes enfants. Ceci est d'autant plus important lorsque des préparations (très) puissantes sont utilisées.[29]
- Afin d'éviter autant que possible les effets indésirables, lors du premier traitement, on optera pour le corticostéroïde le moins puissant jugé efficace contre les symptômes, et, en cas de contrôle insuffisant de l'affection ou de récidive rapide, on passera à une préparation plus puissante (stratégie *step-up*).[29] Lorsque les manifestations sont plus graves, une préparation très puissante est parfois initiée d'emblée, à laquelle on substitue ensuite une préparation moins puissante en cas de réponse favorable (stratégie *step-down*).Il n'y a pas d'études cliniques comparant les approches *step-up* et *step-down*.[30]
- Une seule application par jour est généralement suffisante.[31]

Contre-indications

- Infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques non traitées.
- Rosacée et dermatite périorale.

Effets indésirables

- Les effets indésirables systémiques (*voir 5.5.*) et locaux dépendent de la concentration en corticostéroïde

et de la puissance de celui-ci, du véhicule (une pommade est en général plus puissante qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement et de l'état de la peau mais aussi de la nature de l'affection cutanée traitée, de sa localisation et de son étendue, et de l'âge du patient.
- Atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infections, cicatrisation retardée, hypertrichose, dermatite périorale, rosacée papulopustuleuse, altération pigmentaire: surtout après une application prolongée.
- Réactions allergiques et réactions allergiques croisées possibles, plus fréquentes avec les esters de l'hydrocortisone et de la méthylprednisolone. En cas de réponse insuffisante, il faut toujours envisager la possibilité d'une dermatite de contact allergique induite par le corticostéroïde lui-même ou un excipient. Il faut aussi penser à une mauvaise observance, voire à une corticophobie.
- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, surtout chez le nourrisson ou en cas d'utilisation prolongée et sur une surface très étendue.
- Syndrome de Cushing iatrogène (rare).
- L'arrêt brutal d'un traitement prolongé, en particulier après l'utilisation de préparations (très) puissantes, peut exposer à un effet rebond local. Cela peut entraîner une dépendance aux corticostéroïdes. Dans ce cas, il peut être judicieux de procéder à un arrêt progressif du traitement en diminuant la fréquence d'application, ou de passer éventuellement à une préparation moins puissante.

Grossesse et allaitement

- *Voir 5.5.*
- Préparations de corticostéroïdes peu puissants à moyennement puissants: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée, d'utilisation de grandes quantités, sur de grandes surfaces ou une peau lésée, la quantité de médicament absorbée augmente.

Patients âgés

- Chez les personnes âgées, en raison de la finesse de la peau et du risque accru d'atrophie cutanée, l'absorption cutanée est plus élevée. Une suppression du cortex surrénalien peut survenir plus rapidement, d'autant plus que le traitement est de longue durée, sur des grandes surfaces et avec un corticostéroïde plus puissant; une diminution plus progressive du traitement est donc utile.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (valérate de betaméthasone et hydrocortisone) indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. Le *butyrate de clobétasone*, non disponible en spécialité, est la préparation moyennement puissante qui a été sélectionnée, disponible en préparation magistrale FTM.

Précautions particulières

- L'absorption des corticostéroïdes est particulièrement importante au niveau du visage et des plis cutanés, de la région génitale, sur une peau lésée et sous un pansement occlusif. Afin de limiter les effets indésirables systémiques, il faut tenir compte de ces facteurs ainsi que de l'âge du patient; l'absorption est par exemple plus élevée chez les enfants.

- Chez les personnes âgées, en raison de la finesse de la peau et du risque accru d'atrophie cutanée, l'absorption cutanée est également plus élevée. Une suppression du cortex surrénalien peut survenir plus rapidement, d'autant plus que le traitement est de longue durée, sur des grandes surfaces et avec un corticostéroïde plus puissant ; une diminution plus progressive du traitement est donc utile.
- Bien se laver les mains après l'application pour éviter un contact involontaire avec le visage (risque de dermatite périorale).
- Les corticostéroïdes peuvent modifier l'apparence des lésions cutanées et rendre dès lors le diagnostic plus difficile.
- Il est préférable de respecter un délai d'une heure entre l'application d'un corticostéroïde et d'un autre émollient ou corticostéroïde (pas d'étude contrôlée).

Note

Les préparations disponibles sont classées ici en quatre catégories en fonction de leur puissance, qui dépend de la nature de la molécule, de la concentration en principe actif et du véhicule utilisé. Au sein de chaque catégorie, il faut tenir compte du fait que les pommades sont en général plus puissantes que les crèmes ou les lotions. Les différentes classes restent cependant difficiles à délimiter, en particulier dans le cas du diproprionate de bétaméthasone (préparation puissante à très puissante) et du butyrate d'hydrocortisone (préparation moyennement puissante à puissante).

15.2.1. Préparations très puissantes

15.2.2. Préparations puissantes

15.2.3. Préparations moyennement puissantes

15.2.4. Préparations peu puissantes

15.2.5. Associations avec des corticostéroïdes

Positionnement

- Dans de nombreuses préparations, des corticostéroïdes sont associés à des substances telles que des antiseptiques, des antibiotiques, des antimycosiques. L'utilisation de ces associations ne repose pas sur des données probantes en ce qui concerne leur efficacité, elles compliquent le diagnostic et peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Les associations de corticostéroïdes et d'antimycosiques peuvent éventuellement être utilisées dans les infections mycosiques en présence de réactions inflammatoires manifestes. Néanmoins, l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde peut faire croire à une guérison alors que l'infection mycosique n'est pas éliminée.
- L'utilisation de corticostéroïdes, d'antibiotiques ou d'antimycosiques séparément, plutôt que dans une association fixe, permet une plus grande flexibilité de traitement.
- Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique ou de calcipotriol sont utilisées dans le traitement du psoriasis[32] (*voir 15.8.*).

Contre-indications

- *Voir 15.2.*

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 15.2.*

15.3. Prurit

Ce chapitre concerne les antihistaminiques H1 à usage cutané et la difélikéfaline qui est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à usage intraveineux.

Positionnement

- Lors de l'apparition d'un prurit, les causes éventuelles (hépatiques, néphrologiques, endocriniennes, hématologiques ou médicamenteuses) doivent d'abord être recherchées et prises en charge.
- Le rafraîchissement local et des émollients peuvent apporter quelque soulagement.
- Les antihistaminiques systémiques sont efficaces en cas d'urticaire. L'utilisation des antihistaminiques en cas de prurit dû à d'autres affections n'est pas ou peu documentée (*voir 12.4.1.*).[33]
- L'efficacité des préparations locales contenant un antihistaminique H_1 est souvent douteuse, et il existe un risque élevé de réactions allergiques. L'utilisation de ces produits ne repose pas sur des données probantes. Certains antihistaminiques à usage topique (p.ex. le dimétindène) ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont donc pas mentionnés ici.
- Les corticostéroïdes à usage local (*voir 15.2.*) sont utilisés pour traiter les démangeaisons dues à des maladies inflammatoires de la peau.[34] Ils n'ont pas de place dans les démangeaisons dues à une autre cause ou sans cause apparente.[35]
- La difélikéfaline améliore légèrement le prurit et la qualité de vie chez des adultes atteints de prurit modéré à sévère associé à une maladie rénale chronique sous hémodialyse. Sa pénétration dans le SNC est faible, mais des effets indésirables centraux de type somnolence, vertiges ou confusion sont fréquents.
- Le dupilumab, un inhibiteur des interleukines, a comme indication (RCP) l'urticaire spontané chronique. Il est discuté en *12.3.2.2.2.*.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des affections cutanées prurigineuses locales.
- Difélikéfaline: prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les adultes sous hémodialyse.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Réactions phototoxiques (rare).
- Difélikéfaline: somnolence, paresthésies, troubles gastrointestinaux, vertiges, confusion. On ne sait pas si la difélikéfaline expose aux autres effets indésirables des opioïdes.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter. Dans ce cas, il est préférable de vérifier les informations de sécurité en matière de grossesse et d'allaitement du médicament systémique.
- Diphenhydramine (RCP uniquement): les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

- Difélikéfaline: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de la difélikéfaline pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations) (RCP).

Interactions

- Difélikéfaline: risque augmenté de symptômes centraux tels que somnolence et vertige en cas d'association à des sédatifs ou dépresseurs du SNC: p. ex. antihistaminiques sédatifs, opioïdes, antidépresseurs, benzodiazépines.

Précautions particulières

- Difélikéfaline: surveiller la kaliémie (risque d'hyperkaliémie).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge du prurit est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- *Voir 12.4.1.* pour l'utilisation des antihistaminiques dans l'urticaire allergique.

15.4. Eczéma

Positionnement

- Eczéma atopique
  - Mesures générales: en cas d'eczéma atopique, des mesures comme éviter autant que possible les allergènes et les facteurs aggravants (transpiration, climat chaud ou froid, certains textiles (tissus rugueux comme la laine), produits d'entretien, savon et shampoing) sont conseillées sur base d'avis d'experts [*voir Folia de janvier 2023*].
  - Traitements:
    - Les émollients constituent un élément de base dans la prise en charge de l'eczéma. Ils doivent être continués même en cas d'autres traitements. Chez les enfants, il n'existe pas de différences en termes d'efficacité et de sécurité entre les différentes formes d'émollients (lait, crème, gel ou pommade) [*voir Folia de mars 2024*].
    - Un traitement local est généralement suffisant, avec une combinaison d'émollients et de corticostéroïdes[36] (*voir 15.2.*).
    - Pour le traitement de l'eczéma modéré à sévère, les préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes sont plus efficaces que les préparations peu puissantes. Aucune différence n'est constatée entre les préparations puissantes et très puissantes, ni entre les préparations moyennement puissantes et puissantes (*voir 15.2.*) [*voir Folia de janvier 2023*].
    - Afin d'éviter des effets secondaires, on commence généralement par le corticostéroïde le moins puissant jugé efficace contre les symptômes.[37] En cas de contrôle insuffisant de l'affection ou de récidive rapide, on passe à une préparation plus puissante (**stratégie** *step-up*). En cas de symptômes graves ou persistants, une autre approche consiste à traiter pendant quelques jours avec une préparation (très) puissante, puis de la réduire progressivement pour passer à une préparation moins puissante (**stratégie** *step down*). Ces deux approches n'ont pas été comparées dans des études cliniques.[30]
    - Dans les formes sévères d'eczéma atopique, un traitement local avec des immunomodulateurs (tacrolimus et pimécrolimus) (*voir 15.12.*) est également documenté par des études cliniques, principalement au niveau des zones sensibles (par exemple autour des yeux, dans les plis cutanés). Les immunomodulateurs topiques peuvent aussi avoir une place en cas d'intolérance ou de contre-indication aux corticostéroïdes topiques.[37] Les immunomodulateurs ne se sont pas avérés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma. Ils sont associés à un risque majoré de légers effets indésirables locaux (tels que sensation de brûlure et prurit) et un

coût plus élevé [*voir Folia de janvier 2023*]. Le tacrolimus est aussi indiqué, selon le RCP, comme traitement d'entretien intermittent (application 2 fois par semaine) en cas d'exacerbations fréquentes des zones d'eczéma.

- Pour les formes sévères et/ou résistantes, des traitements systémiques ont une efficacité prouvée dans des études cliniques et ont l'indication dans le RCP. Il s'agit du dupilumab[37] (*voir 12.3.2.2.2.*), tralokinumab et lébrikizumab (*voir 12.3.2.2.6.*), némolizumab (*voir 12.3.2.2.9.*), de l'abrocitinib, du baricitinib et de l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*).
- L'alitrétinoïne est un rétinoïde à usage systémique qui a pour indication le traitement des formes sévères d'eczéma chronique des mains ne répondant pas au traitement par des corticoïdes puissants. Il est plus efficace qu'un placebo pour le contrôle des symptômes.[38]
- La place des antihistaminiques H_1 oraux sédatifs et peu sédatifs dans la prise en charge de l'eczéma est très limitée. Les données disponibles ne montrent pas de bénéfice cliniquement pertinent sur la sévérité de l'eczéma ou le prurit.[39]

- Prévention: la prévention des récidives repose essentiellement sur l'application systématique d'émollients. Une autre approche bien documentée chez les patients souffrant de récidives fréquentes est le traitement intermittent proactif par corticostéroïdes topiques ("traitement de fin de semaine") [*voir Folia de janvier 2023*].

- Autres formes de dermatite: le traitement des autres formes de dermatite est moins étayé que le traitement de la dermatite atopique mais repose sur les mêmes principes et les mêmes produits.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'eczéma est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- L'eczéma atopique est plutôt rare chez les personnes âgées. Plus fréquemment, elles peuvent présenter d'autres formes d'eczéma (eczéma astéatotique et eczéma hypostatique), en particulier aux membres inférieurs et dont la prise en charge repose sur les mêmes principes que celui de l'eczéma atopique.
- L'absorption systémique des préparations corticostéroïdes très puissantes est plus élevée chez les personnes âgées, avec un risque majoré d'effets indésirables systémiques et une balance bénéfice/risque défavorable justifiant de ne pas les utiliser chez eux.
- Les inhibiteurs de la calcineurine (pimecrolimus et tacrolimus) en application locale sont à réserver à la seconde ligne.
- *Voir aussi 15.2.*, rubrique "patients âgés".

15.4.1. Rétinoïdes à usage systémique

Positionnement

- Pour la prise en charge de l'eczéma, *voir 15.4.*
- L'alitrétinoïne est un rétinoïde à usage systémique qui a pour indication le traitement des formes sévères d'eczéma chronique des mains. Il est plus efficace qu'un placebo pour le contrôle des symptômes.[38]

Indications (synthèse du RCP)

- Eczéma chronique sévère des mains.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
- Utilisation concomitante de tétracyclines (risque d'hypertension intracrânienne).
- Allergie au soja ou aux arachides.
- Insuffisance hépatique (RCP).
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

- Hypothyroïdie non contrôlée.

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, acouphènes.
- Bouffées vasomotrices, hypertension.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, phototoxicité.
- Sécheresse cutanée, prurit et fragilité cutanée.
- Élévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë.
- Hypertriglycéridémie.
- Douleurs musculo-squelettiques diffuses, hyperostose (rare).
- Troubles psychiatriques (entre autres dépression et rarement tendances suicidaires, sans preuve de lien de causalité) [*voir Folia de mars 2024*, *Folia de juin 2022* et *Folia de février 2019*].
- Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire (fréquent), troubles visuels (rare).
- Hypertension intracrânienne bénigne (rare).
- Bronchospasme.
- Poussée de maladie inflammatoire digestive (rare).
- Baisse des taux de TSH et T4.
- Modifications hématologiques.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse: les rétinoïdes sont hautement tératogènes (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). Ils ne peuvent pas être utilisés chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies,** incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement) [*voir Folia de novembre 2025*]. **Les rétinoïdes ne peuvent pas être manipulés, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.**
- **Allaitement: les rétinoïdes sont contre-indiqués pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.
- Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

- Les personnes qui prennent des rétinoïdes ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement.

15.5. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses

Positionnement

- Ces préparations sont proposées dans le traitement de la thrombophlébite superficielle, des contusions, des entorses et des extravasations sanguines. Leur efficacité n'est pas prouvée.

Indications (synthèse du RCP)

- Thrombophlébite superficielle.
- Contusions.
- Entorses.

- Extravasations sanguines.

Effets indésirables

- Réactions allergiques: entre autres à la térébenthine et à des extraits de plantes tels que l'arnica, l'échinacée, le calendula et la camomille.
- Le camphre peut provoquer des intoxications graves, voire mortelles, en cas d'ingestion orale accidentelle (enfants).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

15.6. Acné

Positionnement

- *Voir Folia de décembre 2024.*
- Voie locale
  - L'association de deux traitements topiques complémentaires constitue la base de la prise en charge de l'acné.[40]
  - Il n'existe pas de données prouvant la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Le choix du traitement doit être individualisé en fonction des préférences du patient.[41]
  - Agents non antibiotiques par voie locale
    - Les agents non antibiotiques constituent le traitement de base de tout type d'acné. L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques (BAPCOC 2022).
    - Le peroxyde de benzoyle est appliqué par voie topique 1 à 2 fois par jour. Il ne provoquerait pas de résistance bactérienne et exerce un effet comédolytique. La concentration à 5% est aussi efficace et provoque moins d'irritation que celle à 10%.[40]
    - L'adapalène, la trétinoine ou le trifarotène, des dérivés de la vitamine A, ont une efficacité comparable au peroxyde de benzoyle mais ils exposent à plus d'effets indésirables.[40 42]
    - L'acide azélaïque topique exerce un effet comédolytique ainsi qu'un effet contre *Propionibacterium acnes*.[40] Il est moins efficace et agit plus lentement (4 semaines) que les dérivés de la vitamine A, mais provoque moins d'irritation cutanée.
  - Agents antibiotiques par voie locale
    - Dans les formes légères à modérées d'acné papulopustuleuse, un traitement antimicrobien local peut être associé à un traitement local non antibiotique (BAPCOC 2022).
    - Lorsqu'une antibiothérapie est initiée, des agents non antibiotiques sont associés pour éviter le développement de résistances et augmenter l'effet du traitement.[40]
  - **Traitement antimicrobien local (BAPCOC 2022):**
    - Premier choix: clindamycine 1% (posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois). La spécialité Zindaclin® n'est plus commercialisée. Une préparation magistrale à 1,5% est possible.
    - Alternative (mais moins efficace en raison du développement de résistances): érythromycine 2% (préparation magistrale; posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois).
  - Associations d'antiacnéiques locaux
    - Le bénéfice des associations topiques (facilité d'emploi) doit être évalué par rapport aux possibilités limitées d'ajustement posologique et au risque d'effets indésirables.

- Voie systémique
  - Antibiotiques par voie systémique
    - Les antibiotiques systémiques doivent être combinés avec des agents non antibiotiques topiques. Ils sont administrés pendant un maximum de 12 semaines afin de limiter la résistance bactérienne.
    - En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, un traitement avec des antibiotiques oraux peut être instauré immédiatement.
    - **Traitement antimicrobien systémique (BAPCOC 2022):** en cas d'acné papulo-pustuleuse sévère (toujours combiné avec un traitement non antibiotique local). Premier choix: azithromycine (*voir 11.1.2.2.*) ou doxycycline (*voir 11.1.3.*).
    - Le rapport bénéfice/risque de la minocycline est moins favorable que celui des autres antibiotiques en raison du risque d'hépatotoxicité, de réactions phototoxiques et de réactions auto-immunes (p.ex. réactions de type lupique).
  - Isotrétinoïne
    - Formes graves et rebelles d'acné nodulokystique et autres formes d'acné résistantes aux traitements classiques.[40] En cas de traitement par l'isotrétinoïne, il n'est pas utile d'associer un traitement local. L'isotrétinoïne a aussi comme indication un certain nombre de dermatoses génétiques rares.[43] L'isotrétinoïne est utilisée pendant une durée limitée et doit faire l'objet d'une évaluation régulière. Contrairement aux rétinoïdes oraux, il n'existe pas de programme de prévention de la grossesse (PPP) pour les rétinoïdes locaux.
  - Contraception orale
    - Toutes les associations estroprogestatives contraceptives ont un effet bénéfique sur l'acné légère à modérée.[40] L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol est proposée dans l'acné androgénique résistante au traitement; il existe cependant peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et elle expose à un risque plus élevé de thromboembolie veineuse et d'autres effets indésirables (*voir 5.4.5.*).[44]

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - **La doxycycline et les autres tétracyclines (*voir 11.1.3.*) sont contre-indiquées pendant la grossesse.**
  - **L'isotrétinoïne (*voir 15.6.4.*) est formellement contre-indiquée pendant la grossesse.**
- Allaitement
  - L'utilisation de doxycycline est probablement sûre en cas d'utilisation à court terme pendant l'allaitement.
  - **L'isotrétinoïne est également contre-indiquée pendant l'allaitement.**

15.6.1. Benzoyle peroxyde

Positionnement

- *Voir 15.6.*

Effets indésirables

- Irritation cutanée (fréquent) et dermatite de contact allergique (rare), décoloration des textiles.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Grossesse: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de

malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: le benzoyle peroxyde peut être utilisé pendant l'allaitement.

Précautions particulières

- Le benzoyle peroxyde peut décolorer les cheveux, sourcils et les textiles colorés. Le RCP conseille d'utiliser des draps blancs, d'éviter tout contact avec les vêtements et de se laver les mains soigneusement après application. Si le gel est appliqué en fin de soirée, le laisser sécher avant d'aller au lit.

15.6.2. Antibiotiques à usage local

Positionnement

- *Voir 15.6.*

Effets indésirables

- Réactions allergiques (rare, mais le risque augmente en cas d'association avec l'adapalène).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Grossesse:
  - Clindamycine et érythromycine: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: la clindamycine et l'érythromycine peuvent être utilisées pendant l'allaitement.

15.6.3. Acide azélaïque

Positionnement

- *Voir 15.6.*
- L'acide azélaïque est, en plus de son usage dans l'acné, parfois utilisé en cas de mélasma, dont il neutralise l'hyperpigmentation[45] , et en cas de rosacée, dont il diminuerait la rougeur et la composante inflammatoire[46] (ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP) (*voir 15.7.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Acné vulgaire.

Effets indésirables

- Réactions locales telles qu'érythème, desquamation, démangeaisons et sensation de brûlure, surtout les premières semaines.
- Réactions allergiques (rare).
- Photosensibilisation et hypopigmentation (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.

- Grossesse: les données sur l'utilisation de l'acide azélaïque pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: l'acide azélaïque peut être utilisé pendant l'allaitement.

Précautions particulières

- Eviter tout contact avec les yeux, la bouche et d'autres muqueuses (rincer abondamment en cas de contact accidentel).
- Nettoyer la peau avec de l'eau et du savon avant le traitement et laisser sécher 15 minutes afin d'éviter les irritations.
- Effet décolorant sur la peau en combinaison avec la lumière du soleil ; utiliser un écran solaire avec un facteur de protection élevé pendant la journée.

15.6.4. Rétinoïdes à usage local

L'adapalène et le trifarotène sont, comme la trétinoïne, des composés de type rétinoïde. La trétinoïne n'est disponible en spécialité qu'en association avec la clindamycine (*voir 15.6.5.*); elle peut aussi être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de "Crème hydrophile à 0,05% de trétinoïne FTM".

Positionnement

- *Voir 15.6.*

Contre-indications

- Acné grave très étendue.
- Trétinoïne: également antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau; rosacée; dermatite périorale.

Effets indésirables

- Irritation et sécheresse cutanée, dermatite. Les crèmes sont moins irritantes que les solutions alcooliques ou les gels.
- Trétinoïne et trifarotène: aussi photosensibilisation et rarement modification de la pigmentation de la peau.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les risques liés aux rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène) sont probablement limités, leur absorption étant très faible. Par précaution, ces rétinoïdes sont aussi **contre-indiqués** pendant la grossesse dans les RCP. Il n'existe pas de "programme de prévention de la grossesse" (PPP) pour les rétinoïdes à usage local (*voir Folia de juin 2022*).
- Allaitement: l'utilisation des rétinoïdes à usage local est également déconseillé pendant l'allaitement.

Posologie

- 1 application 1x/jour le soir avant le coucher, sur une peau propre et sèche.

Précautions particulières

- Lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, une amélioration n'apparaît qu'après deux ou plusieurs mois; en début de traitement, une aggravation des lésions acnéiques peut même se produire.
- En cas d'une exposition au soleil lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, l'utilisation d'une protection solaire est conseillée. Il est recommandé d'utiliser une crème hydratante au début du traitement par trifarotène.

15.6.5. Associations d'antiacnéiques locaux

Positionnement, contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux des différents constituants: *15.6.*, *15.6.1.*, *15.6.2.*, en *15.6.4.*

15.6.6. Isotrétinoïne

Positionnement

- *Voir 15.6.*

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
- Utilisation concomitante de tétracyclines (risque d'hypertension intracrânienne).
- Allergie au soja ou aux arachides.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, phototoxicité.
- Sécheresse cutanée, prurit et fragilité cutanée.
- Élévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë.
- Hypertriglycéridémie.
- Douleurs musculo-squelettiques diffuses, hyperostose (rare).
- Troubles psychiatriques (entre autres dépression et rarement tendances suicidaires, sans preuve de lien de causalité) [*voir Folia de mars 2024*, *Folia de juin 2022 et Folia de février 2019*].
- Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire (fréquent), troubles visuels (rare).
- Hypertension intracrânienne bénigne (rare).
- Bronchospasme.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse: l'isotrétinoïne est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies,** incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement) [*voir Folia de février 2019* et *Folia de juin 2022*]. **L'isotrétinoïne ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.**
- **Allaitement: l'isotrétinoïne est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives lors de l'emploi de l'isotrétinoïne a été suggérée.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.
- Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

- Des contrôles sanguins réguliers sont recommandés (tests hépatiques, lipides) avant et un mois après le

début du traitement, puis tous les trois mois (RCP).
- Les personnes qui prennent de l'isotrétinoïne ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement.

15.7. Rosacée

Positionnement

- Le métronidazole et l'ivermectine ont comme indication dans le RCP, le traitement de la rosacée papulopustuleuse. L'acide azélaïque est utilisé *off-label* sur base de plusieurs études cliniques de bonne qualité (*voir 15.6.3.*). Les différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas claires.[47]
- La brimonidine, un α-sympathicomimétique, a comme indication (RCP) le traitement local de l'érythème dû à la rosacée (rosacée érythémato-télangiectasique). Ceci sur base de plusieurs études contrôlées.[47] Cependant, les effets indésirables sont fréquents[48] et le prix est élevé [voir Folia juillet 2020].
- L'acide azélaïque aurait aussi un effet sur l'érythème dû à la rosacée.
- En cas de rosacée papulopustuleuse modérée à sévère, la doxycycline par voie orale est utilisée pour contrôler les symptômes qui ne répondent pas à un traitement local (*voir 11.1.3.*). Cette indication est mentionnée dans le RCP des gélules à libération modifiée et est *off-label* pour les comprimés à libération immédiate. L'utilisation de la doxycycline dans la rosacée est basée sur plusieurs études.[47 49]
- D'autres antibiotiques systémiques sont parfois utilisés sur base de données limitées: métronidazole (*voir 11.3.3.*), azithromycine, clarithromycine, érythromycine, lorsque la prise de doxycycline ou d'autres tétracyclines n'est pas possible.[47 50]

Indications (synthèse du RCP)

- Métronidazole, ivermectine: rosacée papulopustuleuse.
- Brimonidine: aussi érythème dû à la rosacée.

Effets indésirables

- Réactions allergiques et irritations cutanées.
- Brimonidine: aussi exacerbations de la rosacée (très fréquent), décoloration de la peau (fréquent), bouffées de chaleur, rarement allergie et angiœdème et effets systémiques cardiovasculaires (hypotension, bradycardie, vertiges).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Grossesse:
  - Métronidazole: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Brimonidine et ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
  - **L'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée.** L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative (*voir 11.1.3.*).
- Allaitement:
  - Le métronidazole peut être utilisé pendant l'allaitement.
  - Brimonidine et ivermectine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant

l'allaitement (peu ou pas d'informations).
    - La doxycycline peut être utilisée pendant une courte durée (c.-à-d. < 3 semaines).

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge de la rosacée est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique "Positionnement").
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées***.** En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- Éviter tout contact avec les yeux, la bouche et d'autres muqueuses (rincer abondamment en cas de contact).
- Brimonidine: l'augmentation progressive des doses permet de limiter l'exacerbation de la rosacée.
- Ivermectine:
    - Une aggravation transitoire modérée de la rosacée est possible la première semaine de traitement.
    - En cas d'aggravation sévère avec forte réaction cutanée ou persistance au-delà de la première semaine, le traitement doit être suspendu.
- Métronidazole: éviter l'exposition excessive au soleil et aux rayons UV.

Posologie

- Brimonidine et ivermectine: 1 application 1x/jour.
- Métronidazole: 1 application 2x/jour, matin et soir.

15.8. Psoriasis

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2018 (mis à jour le 22/10/2019)*.
- Traitement local
    - Dans les formes légères à modérées de **psoriasis** en plaques (**psoriasis** vulgaire), un traitement local est généralement suffisant: corticostéroïdes, éventuellement associés à un analogue de la vitamine D.[51] Les corticostéroïdes à usage local utilisés dans le traitement du psoriasis sont mentionnés en *15.2*.
    - Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique sont indiquées, selon le RCP, dans le traitement du psoriasis présentant une hyperkératose importante.[52] L'acide salicylique est également disponible en préparation magistrale FTM (*voir 15.9.*).
    - Les analogues de la vitamine D (calcipotriol et tacalcitol) sont indiqués, selon le RCP, dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré. En raison de leur début d'action lent, ils sont souvent débutés en association à un corticostéroïde.[51] L'expérience en ce qui concerne l'utilisation chez l'enfant est encore très limitée.
    - Dithranol: en raison de ses effets indésirables (entre autres irritations cutanées)[53] et de l'instabilité de la préparation magistrale, la balance bénéfice risque semble négative.
    - Les préparations à base de goudron n'ont qu'une place très limitée dans le traitement de l'hyperkératose du cuir chevelu car il n'existe pas de preuves de l'efficacité de ces préparations.
- Traitement systémique
    - La PUVA-thérapie avec prise de psoralènes, et de plus en plus la thérapie aux UVB, sont utilisées dans le traitement du psoriasis.[54] Il n'existe plus de spécialité à base de psoralènes en Belgique, mais il est possible d'importer le méthoxsalène de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).
    - Un traitement systémique par immunosuppresseurs peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères

qui ne répondent pas aux autres traitements.

- Des immunosuppresseurs classiques sont utilisés, tels que le méthotrexate (*voir 9.2.1.*) avec comme alternative la ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*).
- En cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à ceux-ci, on utilise des inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*), des inhibiteurs des interleukines (*voir 12.3.2.2.*) ou des inhibiteurs de JAK (*voir 12.3.2.5.1.*). Les données disponibles ne permettent pas d'établir un traitement de premier choix parmi les molécules biologiques.[55]
- Le fumarate de diméthyle (*voir 12.3.2.4.4.1.*) et l'aprémilast (*voir 12.3.2.7.3.*) peuvent aussi être utilisés mais leur place n'est pas claire vu l'expérience encore limitée et le manque de données comparatives sur leur efficacité.

- L'acitrétine, un dérivé de la vitamine A, est généralement réservée à certaines formes sévères, en particulier dans le psoriasis palmo-plantaire et dans le psoriasis pustuleux.[55]
- L'arthrite psoriasique est prise en charge comme une arthrite chronique (*voir 9.2.*).
- Vu la chronicité du psoriasis, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée ou réduite à la dose la plus faible possible.[55]

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge du psoriasis est la même que chez les personnes plus jeunes, à savoir un traitement local en première intention, dans la plupart des cas (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- L'absorption systémique des préparations corticostéroïdes très puissantes est plus élevée chez les personnes âgées, avec un risque majoré d'effets indésirables systémiques et une balance bénéfice/risque défavorable justifiant de ne pas les utiliser chez eux. *Voir aussi 15.2.*, rubrique "patients âgés".
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. L'acide salicylique en *pommade émulsifiante anhydre à 5%* et en *pommade hydrophobe à 10%*, non disponibles en spécialités, sont également des sélections (*voir 15.9.*).

15.8.1. Analogues de la vitamine D

Positionnement

- *Voir 15.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire).

Contre-indications

- Hypercalcémie et autres troubles du métabolisme du calcium.
- Enfants de moins de 12 ans.
- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Irritation cutanée, rarement allergie de contact.
- Hypercalcémie à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Analogues de la vitamine D: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Chez les patients à risque d'hypercalcémie, il y a lieu de contrôler attentivement la calcémie.

15.8.2. Corticostéroïdes + acide salicylique

Positionnement

- *Voir 15.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Psoriasis chronique, érythématosquameux ou hyperkératosique et autres dermatoses érythématosquameuses (eczéma, lichénification..).

Contre-indications

- *Voir 15.2.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 5.5.*
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Préparations de cortisone peu puissantes à moyennement puissantes: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.
- Acide salicylique: les données sur l'utilisation de ce produit sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d'indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou l'expérience pratique). L'acide salicylique peut être utilisé pendant l'allaitement.

15.8.3. Corticostéroïdes + analogue de la vitamine D

Positionnement

- *Voir 15.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire).

Contre-indications

- Corticostéroïdes
  - Infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques non traitées.
  - Rosacée et dermatite périorale.
- Analogues de la vitamine D
  - Hypercalcémie et autres troubles du métabolisme du calcium.

- Enfants de moins de 12 ans.
- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Corticostéroïdes
  - Les effets indésirables systémiques (*voir 5.5.*) et locaux dépendent de la concentration en corticostéroïde et de la puissance de celui-ci (le dipropionate de bétaméthasone est un corticostéroïde très puissant), du véhicule (une pommade est en général plus puissante qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement et de l'état de la peau mais aussi de la nature de l'affection cutanée traitée, de sa localisation et de son étendue, et de l'âge du patient (attention aux nourrissons et aux personnes âgées).
  - Atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infections, cicatrisation retardée, hypertrichose, dermatite périorale, rosacée papulopustuleuse, altération pigmentaire: surtout après une application prolongée.
  - Réactions allergiques et réactions allergiques croisées possibles, plus fréquentes avec les esters de l'hydrocortisone et de la méthylprednisolone. En cas de réponse insuffisante, il faut toujours envisager la possibilité d'une dermatite de contact allergique induite par le corticostéroïde lui-même ou un excipient. Il faut aussi penser à une mauvaise observance, voire à une corticophobie.
  - Un effet rebond local est possible après l'arrêt brutal d'un traitement prolongé, en particulier après l'utilisation de préparations (très) puissantes. Cela peut entraîner une dépendance aux corticostéroïdes. Dans ce cas, il peut être judicieux de procéder à un arrêt progressif du traitement en diminuant la fréquence d'application, ou de passer éventuellement à une préparation moins puissante.
- Analogues de la vitamine D
  - Irritation cutanée, rarement allergie de contact.
  - Hypercalcémie à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- *Voir 5.5.*
- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Préparations de corticostéroïdes peu puissants à moyennement puissants: les données sur l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- **Faible poids de naissance et insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.** Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né.
- Analogues de la vitamine D: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Corticostéroïdes
  - L'absorption des corticostéroïdes est particulièrement importante au niveau du visage et des plis cutanés, de la région génitale, sur une peau lésée et sous un pansement occlusif. Afin de limiter les effets indésirables systémiques, il faut tenir compte de ces facteurs. L'âge du patient est important; l'absorption est par exemple plus élevée chez les enfants.

- Chez les personnes âgées, en raison de la finesse de la peau et du risque accru d'atrophie cutanée, l'absorption cutanée est également plus élevée. Une suppression du cortex surrénalien peut survenir plus rapidement, d'autant plus que le traitement est de longue durée, sur des grandes surfaces et avec un corticostéroïde plus puissant ; une diminution plus progressive du traitement est donc utile.
- Bien se laver les mains après l'application pour éviter un contact involontaire avec le visage (risque de dermatite périorale).
- Les corticostéroïdes peuvent modifier l'apparence des lésions cutanées et rendre dès lors le diagnostic plus difficile.
- Il est préférable de respecter un délai d'une heure entre l'application d'un corticostéroïde et d'un autre émollient ou corticostéroïde (pas d'étude contrôlée).

- Analogues de la vitamine D
  - Chez les patients à risque d'hypercalcémie, il y a lieu de contrôler attentivement la calcémie.

15.8.4. Acitrétine

L'acitrétine est un dérivé synthétique de la vitamine A administré par voie orale.

Positionnement

- *Voir 15.8.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dermatoses graves caractérisées par de l'hyper- ou de la dyskératose telles que le psoriasis pustuleux, le psoriasis palmo-plantaire, certaines formes d'ichtyose et la maladie de Darier ne répondant pas aux traitements topiques (éventuellement associée à une PUVA-thérapie).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, ongle incarné, granulomes pyogènes, phototoxicité, conjonctivite et sécheresse oculaire (avec intolérance aux lentilles de contact).
- Atteinte hépatique.
- Hypertriglycéridémie.
- Hypertension intracrânienne bénigne

Grossesse et allaitement

- **L'acitrétine est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'acitrétine ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies,** incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant trois ans après la fin du traitement) [*voir Folia de février 2019*]. **L'acitrétine ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.**
- **L'acitrétine est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Des données suggèrent une diminution de l'effet contraceptif des progestatifs oraux.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.

- Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

- Prévoir des contrôles réguliers des tests hépatiques et des lipides, surtout lors de l'utilisation de doses élevées.
- Les personnes sous acitrétine ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant trois ans après la fin du traitement.

15.8.5. Psoralènes

La spécialité à base de méthoxsalène (Mopsoralen®) n'étant plus commercialisée en Belgique, il est possible d'importer le méthoxsalène de France ou d'Allemagne.

Positionnement

- *Voir 15.8.*
- Ces préparations sont destinées à la PUVA-thérapie (prise de **P**soralènes + irradiation par des **U**ltra**V**iolets **A**).[56]
- L'utilisation de ces produits pour le bronzage n'est pas justifiée.

Contre-indications

- **Allaitement.**
- Enfants âgés de moins de 16 ans.
- Maladies cutanées photosensibles (p.ex.lupus érythémateux disséminé).
- Mélanome, carcinome basocellulaire ou spinocellulaire, ou antécédents.
- Maladie de la chambre antérieure de l'oeil (p.ex.cataracte, glaucome, aphakie).

Effets indésirables

- Prurit, brûlure, hyperpigmentation et phototoxicité aiguë ou chronique.
- Troubles hématologiques, problèmes immunologiques, pemphigus et lupus érythémateux disséminé: rare.
- Cataracte.
- Un risque accru de mélanome malin et d'autres cancers cutanés en cas de PUVA-thérapie prolongée a été suggéré sur base d'études observationnelles.

Grossesse et allaitement

- Par mesure de précaution, l'utilisation de PUVA et de psoralènes est déconseillée pendant la grossesse.
- **L'allaitement est contre-indiqué (phototoxicité chez l'enfant).**

Précautions particulières

- Les psoralènes provoquent une hypersensibilité au soleil qui nécessite une protection de la peau et des yeux pendant plusieurs heures après le traitement PUVA.

Administration et posologie

- Pour le traitement du psoriasis par PUVA-thérapie, du méthoxsalène est pris 2 heures avant l'exposition aux UVA.

15.9. Kératolytiques

Positionnement

- Les spécialités mentionnées ci-dessous ont comme indication dans le RCP le traitement des verrues. La plupart des verrues disparaissent spontanément.[57]

- Des préparations magistrales plus fortement dosées sont parfois utilisées (“pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM”).
- L'acide salicylique est aussi utilisé, sans étude clinique, en préparation magistrale en cas de lésions hyperkératosiques[58] et dans les formes hyperkératosiques du psoriasis et de l'eczéma au niveau du cuir chevelu, selon le FTM, sous forme de “pommade hydrophobe à l’acide salicylique FTM”, de “pommade émulsifiante anhydre à l’acide salicylique FTM” ou de “solution visqueuse à l’acide salicylique FTM”.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des verrues.

Effets indésirables

- Acide salicylique: irritation en cas d’utilisation prolongée. Protéger la peau saine.

Interactions

- Inactivation pharmacologique en cas d’association de l’acide salicylique avec l’oxyde de zinc.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. L'acide salicylique est absorbé entre 9-25% par la peau. L'application sur de petites surfaces est probablement sans risque.
- Grossesse: les données sur l'utilisation de ce produit sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d’indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou l'expérience pratique).
- Allaitement: l’acide salicylique peut être utilisé pendant l’allaitement.

Précautions particulières

- Eviter le contact avec les yeux, les muqueuses et le peau saine;
- Ne pas appliquer sur une peau lésée ou infectée;
- Il convient d’être prudent lors de l’application prolongée sur de grandes surfaces, chez des patients diabétiques et/ou souffrant de troubles circulatoires périphériques.

Posologie

- 1 à 2x/jour.

Administration

- Laisser sécher la solution jusqu’à formation d’une pellicule;
- Eliminer la peau morte avant chaque application;
- Appliquer une petite couche de vaseline autour de la verrue ou du cor pour protéger la peau saine;
- Continuer le traitement jusqu’à disparition complète de la verrue.

15.10. Enzymes

La collagénase n’est plus commercialisée depuis octobre 2026.

Positionnement

- Les collagénases n’ont pas d’effet prouvé sur la résorption d’hématomes et d’œdèmes.

Indications (synthèse du RCP)

- Collagénase: élimination des tissus nécrosés au niveau des plaies, ulcères, etc.
- Enzymes protéolytiques (bromélaïne): élimination du tissu dévitalisé lors de brûlures sévères.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Irritation locale.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Selon le RCP, ces produits peuvent être utilisés de façon sûre pendant l'allaitement.

Interactions

- Ne pas utiliser simultanément avec des antiseptiques, des détergents ou des savons, car ces substances peuvent inhiber l'activité des enzymes.

Précautions particulières

- La pommade ou le gel ne doit pas entrer en contact avec la peau intacte. Si nécessaire, protégez les bords de la plaie avec un pansement film ou hydrocolloïde, ou une pommade protectrice (vaseline, oxyde de zinc).
- Les préparations enzymatiques sont sensibles à la chaleur.

15.11. Préparations protectrices

Positionnement

- Ces préparations sont utilisées, sans études cliniques pertinentes, pour protéger la peau contre l'irritation.
- Il n'a pas été prouvé que ces préparations accélèrent la guérison des plaies.

Effets indésirables

- Dermatite de contact allergique.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître. En cas d'utilisation prolongée et/ou d'utilisation sur de grandes surfaces, des brûlures et une peau enflammée ou lésée, les concentrations systémiques attendues peuvent augmenter.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Selon le RCP, ces produits peuvent être utilisés pendant l'allaitement, mais ne doivent pas être appliqués sur les mamelons ou les seins.

15.12. Immunomodulateurs

- L'imiquimod favorise la formation d'interféron α et d'autres cytokines.
- Le ruxolitinib est un inhibiteur des Janus Kinases et a comme indications dans le RCP le traitement local du vitiligo et de la dermatite atopique modérée.
- Le tacrolimus (qui est aussi administré par voie systémique, *voir 12.3.1.4.2.*) et le pimécrolimus ont des

propriétés anti-inflammatoires et inhibent la libération de médiateurs tels que la calcineurine.

- Le dupilumab, un inhibiteur des interleukines, a comme indication (RCP) la dermatite atopique, le prurigo nodulaire et l'urticaire spontané chronique. Il est discuté en *12.3.2.2.2.*
- Le tralokinumab, un inhibiteur des interleukines, utilisé dans la dermatite atopique. Il est discuté en *12.3.2.2.6.*.
- Le némolizumab, un inhibiteur des interleukines utilisé dans la dermatite atopique et le prurigo nodulaire, est discuté en *12.3.2.2.9.*.
- L'abrocitinib, le baricitininib et l'upadacitininib, des inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK), ont comme indication (RCP) la dermatite atopique. Le baricitinib et le ritlécitinib ont comme indication la pelade. Ils sont discutés en *12.3.2.5.1.*.
- L'omalizumab a comme indication (RCP) certaines formes d'urticaire, il est discuté en *12.4.3.*.

Positionnement

- L'imiquimod a comme indication dans le RCP les condylomes acuminés comme alternative à la cryothérapie ou en complément de celle-ci[59] , les kératoses actiniques (comme alternative au fluorouracile ou à la cryothérapie)[60] et les petits carcinomes basocellulaires superficiels (lorsque le patient ne souhaite pas être opéré ou qu'une opération n'est pas possible).[61]
- Le ruxolitinib est un inhibiteur des Janus Kinases indiqué, selon le RCP, pour le traitement local du vitiligo avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.[62] Les données issues d'études cliniques montrent que le ruxolitinib augmente la repigmentation par rapport à un placebo [*voir Folia de septembre 2025*]. Il a également, dans son RCP, l'indication de la dermatite atopique modérée chez les adultes lorsque les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine topiques sont inadéquats ou inadaptés.
- Le pimécrolimus et le tacrolimus sont utilisés, sur base de données peu probantes, dans le traitement du vitiligo[63] et du psoriasis des plis[54] (indication ne figurant pas dans le RCP). Ils n'ont pas les effets indésirables locaux cutanés des corticostéroïdes topiques tels que l'atrophie cutanée ou la dermatite périorale, mais il faut tenir compte du risque accru d'infections cutanées (entre autres herpès, impétigo, folliculites), du risque potentiel de cancers cutanés et de lymphomes, et de leur coût.

Indications (synthèse du RCP)

- Imiquimod: verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés), kératoses actiniques et carcinomes basocellulaires superficiels de petite taille chez l'adulte.
- Ruxolitinib: vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale à partir de l'âge de 12 ans et dermatite atopique modérée chez l'adulte.
- Tacrolimus à 0,03% et pimécrolimus: dermatite atopique à partir de l'âge de 2 ans.
- Tacrolimus à 0,1%: dermatite atopique à partir de l'âge de 16 ans.

Contre-indications

- Infection au niveau du site d'application.
- Immunodéficience et traitements immunosuppresseurs.
- Ruxolitinib: **grossesse et allaitement**.

Effets indésirables

- Imiquimod, pimécrolimus et tacrolimus: irritation cutanée, surtout en début de traitement (fréquent à très fréquent), picotements juste après l'application.
- Risque accru de développer des infections cutanées (notamment folliculite, infections herpétiques).
- Imiquimod: également effets indésirables systémiques tels que fatigue, fièvre, myalgies.
- Tacrolimus et pimécrolimus:
  - Lors de l'application au niveau du visage: bouffées de chaleur et érythème en cas de prise d'alcool (très rarement avec le pimécrolimus).

- Risque de cancer cutané et de lymphomes cutanés (rare).
- Ruxolitinib: acné au niveau du site d'application.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Imiquimod, pimécrolimus et tacrolimus: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Il existe également peu de données concernant l'allaitement mais ces préparations sont probablement sans danger pendant l'allaitement.
- Ruxolitinib: **contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.** Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 4 semaines après son arrêt.

Précautions particulières

- Imiquimod, pimécrolimus et tacrolimus: pendant le traitement, la peau doit être protégée du soleil et des rayons UV.
- Ruxolitinib: ne pas laver la peau dans les 2 heures qui suivent l'application.

15.13. Médicaments divers en dermatologie

Positionnement

- L'extrait sec de *Camellia sinensis* est indiqué (RCP) dans le traitement des condylomes acuminés. Son efficacité est prouvée dans quelques études contrôlées. Il n'est pas possible, faute de comparaison directe, de déterminer si sa balance bénéfice-risque est plus favorable que les autres traitement utilisés dans cette indication. Son application peut provoquer des réactions locales.[64] Il ne doit pas être utilisé en cas de troubles de la fonction hépatique ou en cas d'immunosuppression.[65] Le produit peut altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.
- La capsaïcine à concentration élevée a comme indication dans le RCP les douleurs neurogènes d'origine non-diabétique.[66] Les effets indésirables consistent en une rougeur et une douleur lancinante ou une sensation de brûlure au niveau du site d'application.
- La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel du groupe des moutardes azotées qui a comme indication dans le RCP le traitement topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde.[67]
- L'éflornithine est proposée dans le traitement de l'hirsutisme facial chez la femme. Des réactions cutanées (surtout de l'irritation) sont fréquentes.[68]
- Le finastéride pour application cutanée a comme indication dans le RCP le traitement de l'alopécie androgénétique chez les hommes. L'efficacité du finastéride en application cutanée, tout comme celle de la forme orale, est limitée. Le finastéride s'accompagne d'effets indésirables incluant notamment un risque d'idées suicidaires [*voir Folia de février 2023* et *Folia de juin 2025*].
- Le fluorouracil a comme indication dans le RCP le traitement des kératoses actiniques[60], de la maladie de Bowen[69] et parfois des condylomes acuminés.[70] L'application provoque une irritation et une érosion de la peau. Une absorption au niveau d'une peau irritée est possible. Une dermatite de contact allergique est possible.
- Les dérivés de l'acide 5-aminolévulinique ont comme indication dans le RCP le traitement de certaines kératoses actiniques, en association à une irradiation lumineuse. Les données suggèrent que cette association est très efficace pour le traitement des kératoses actiniques.[60] Cette association est également utilisée pour le traitement de certains carcinomes basocellulaires (thérapie photodynamique, PDT)[71] ; une phototoxicité locale est fréquente et une dermatite de contact allergique est possible.[71]
- Le glycopyrronium est proposé pour le traitement topique de l'hyperhidrose axillaire sévère chez l'adulte. Il expose aux effets indésirables des anticholinergiques [*voir Folia de mai 2024*].

- Le minoxidil en application locale est proposé, selon le RCP, dans le traitement de l'alopécie androgénique, sur base de données limitées. Une dermatite de contact allergique est possible.[72] Des effets indésirables systémiques tels qu'une hypotension et une tachycardie ont été rapportés. Les préparations magistrales à base de minoxidil posent des problèmes de stabilité.
- La tirbanibuline a comme indication dans le RCP le traitement de la kératose actinique du visage et du cuir chevelu.[60] Des réactions locales transitoires sont très fréquentes.[73]

Contre-indications

- Finastéride: **contact avec les femmes (susceptibles d'être) enceintes.**
- Glycopyrronium: *voir Intro.6.2.3.*.
- Méthyle aminolévulinate: certains types de carcinomes basocellulaires, hypersensibilité à l'arachide ou au soja.
- Minoxidil: phéochromocytome.
- **Fluorouracil: grossesse.**

Effets indésirables

- Finastéride: prurit et érythème au niveau du cuir chevelu; effets indésirables systémiques probables (troubles sexuels, idées suicidaires, troubles dépressifs et anxiété).
- Glycopyrronium: effets indésirables anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé normalement, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- **Le finastéride est contre-indiqué pendant la grossesse chez la partenaire. Les femmes susceptibles d'être enceintes ne doivent pas entrer en contact avec le produit.**
- **Le fluorouracil est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement, cette préparation étant considérée comme tératogène en raison de son mécanisme d'action. Sur une peau intacte, ce médicament est absorbé à 10%, mais son absorption augmente considérablement lorsqu'il est appliqué sur une peau lésée.**
- Acide désoxycholique, *Camellia sinensis*, capsaïcine, chlorméthine, éflornithine, méthyl aminolévulinate, minoxidil et tirbanibuline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses, une peau lésée ou les plaies ouvertes.
- Finastéride:
  - Consulter le médecin en cas de symptômes psychiatriques (humeur dépressive, dépression, idées suicidaires);
  - Signaler rapidement toute modification de leur tissu mammaire, telle que des masses, une douleur, une gynécomastie ou un écoulement du mamelon;
  - Il doit être appliqué sur cuir chevelu sain, pas simultanément avec d'autres produits sur le cuir chevelu;
  - Les enfants et adolescents de moins de 18 ans et les femmes enceintes ou susceptibles de débuter une grossesse ne doivent pas entrer en contact avec le finastéride en application locale.
- Capsaïcine: l'exposition accidentelle à la capsaïcine peut entraîner une irritation des yeux, des muqueuses, des voies respiratoires et de la peau chez le patient ou le personnel soignant. Les pansements doivent être appliqués par un professionnel de la santé sous surveillance médicale, avec des gants en nitrile. Éviter le contact avec les yeux, le nez et la bouche, des lunettes de protection et un masque sont recommandés lors de l'application et du retrait du pansement. Couper les poils dans la zone

concernée pour une meilleure adhérence (ne pas raser).
- Minoxidil: se laver soigneusement les mains avant et après utilisation [*voir Folia de septembre 2024*].

15.14. Pansements actifs

Seuls sont repris ici les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention. Le patient a droit au remboursement s'il souffre de plaies chroniques (des plaies insuffisamment guéries après 6 semaines de traitement) et d'au moins une pathologie reprise sur la liste de l'INAMI (voir *https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/remboursement-pansements-actifs-plaies-chroniques.aspx*).
Des compresses de gaze stériles classiques et absorbantes, certains types de compresses non adhérentes et les bandages sont remboursés par l'INAMI comme préparations magistrales (voir *www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_preparation_magistrale_chapitreVI.pdf*).

Positionnement

- L'utilisation de pansements actifs a pour objectif de créer un environnement optimal favorable à une guérison plus rapide de la plaie. Aucun des pansements existants ne combine cependant toutes les propriétés requises de manière optimale; c'est pourquoi, en général, différents pansements sont indiqués à différents stades de guérison de la plaie.
- La place de ces pansements actifs n'est souvent pas claire: on manque d'études cliniques rigoureuses ayant comparé l'efficacité des différents pansements actifs, ou ayant évalué leur efficacité par rapport aux pansements classiques.[74] La plupart des pansements actifs sont enregistrés comme dispositifs médicaux et non comme médicaments.
- Les pansements actifs sont onéreux. Ils offrent, par contre, comme avantages potentiels au patient une application et un retrait moins douloureux, peu d'allergie, et la possibilité de remplacement du pansement par le patient lui-même. Pour le soignant, cela offre, entre autres, comme avantages la réduction du nombre de pansements à changer, la facilité d'utilisation, différentes dimensions et formes disponibles, une meilleure évaluation du lit et de l'environnement de la plaie.
- Les pansements actifs sont classés ici en fonction de leurs caractéristiques générales et de leurs composants.
- En cas d'ulcère variqueux, une thérapie de compression correcte est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé.[75] En cas d'escarre, une réduction correcte de la pression est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé.[74]
- Le contrôle de l'infection est généralement primordial par rapport à la prise en charge des autres facteurs perturbants. L'administration d'antibiotiques par voie systémique peut être nécessaire.[74]
- Outre la présence éventuelle d'infections, il est important que le soignant soit aussi attentif à d'autres facteurs sous-jacents pouvant compromettre la guérison de la plaie, tels un diabète ou des troubles de la vascularisation.[76]
- De l'argent a été ajouté à certains pansements en raison de ses propriétés anti-infectieuses; il n'est cependant pas prouvé que l'ajout[77] d'argent accélère la guérison de la plaie.
- La classification des plaies en fonction de la couleur (rouge, jaune, noir) ne permet pas d'évaluer correctement la gravité et la profondeur de la plaie ni le degré d'exsudation, et est dès lors abandonnée.
- Pour les indications des pansements actifs, on se réfère dans la pratique au principe TIME qui évalue la plaie sur base de 4 critères et aide à définir la prise en charge de la plaie.
  - T: *Tissue viability*: la plaie est-elle constituée de tissu rouge et granuleux, ou de tissu nécrotique (jaune ou noir)?
  - I: *Infection/Inflammation*: y a-t-il des signes d'infection locale ou systémique dont la plaie est le foyer?
  - M: *Moisture imbalance*: l'exsudat produit par la plaie est-il insuffisant ou excessif? La plaie est décrite comme sèche (pas d'exsudat), humide (peu d'exsudat) ou mouillée (exsudat modéré à abondant).
  - E: *Edge of the wound*: y a-t-il une rétraction des berges de la plaie, un creusement et/ou une

macération sous les berges, des berges surélevées, ou une épithélialisation à partir des berges?

- En cas de plaies nécrosées, un débridement chirurgical ou enzymatique (*voir 15.10.*) est nécessaire; un débridement par humidification (débridement autolytique) (hydrogels p.ex.) ou par effet osmotique (miel p.ex.) est également possible.[74]

Effets indésirables

- Réactions allergiques (surtout à la couche adhésive de certains pansements).

Précautions particulières

- Lorsque la plaie n'est pas infectée, il suffit de la nettoyer avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) ou de l'eau courante potable. L'eau oxygénée et les dérivés chlorés sont certainement à éviter en raison de leur inactivation rapide et de leur toxicité pour les cellules cutanées saines. Si l'on opte néanmoins pour la désinfection de la plaie, il est recommandé de ne pas utiliser de pansements à base d'argent (certainement pas en combinaison avec la povidone iodée).
- L'application d'un pansement secondaire peut parfois s'avérer nécessaire, certains pansements actifs n'ayant pas de bord ou de face adhésive.
- Les pansements actifs adhésifs sont contre-indiqués chez les patients allergiques aux adhésifs ou en cas de plaies entourées d'un large bord inflammatoire (sauf pour les pansements adhésifs siliconés).
- La nécessité de renouveler le pansement se manifeste, d'après le type de pansement, par un changement de texture ou par la coloration du pansement.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, la prise en charge des plaies chroniques est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*).
- Le traitement des facteurs sous-jacents est au moins aussi important que les soins locaux: dénutrition, immobilisation avec compressions locales, insuffisance veineuse ou artérielle, neuropathie, etc.
- Les mesures préventives et l'inspection régulière des zones à risque d'apparition d'escarres sont particulièrement importantes pour les patients exposés.
- En cas de rougeur qui ne disparaît pas à la pression, des mesures préventives (changements de position et matelas adapté) doivent être considérées.
- Certaines mesures préventives non-médicamenteuses ont été évaluées cliniquement (surtout lits fluidisés à l'air et talons flottants) mais ne sont pas reprises dans le Répertoire.

15.14.1. Pansements à base d'alginates

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les pansements à base d'alginates sont constitués d'alginates de sodium ou de calcium qui forment, au contact des sels sodiques issus du liquide de la plaie, un gel absorbant l'exsudat et peut-être aussi des bactéries. Ils ont un faible pouvoir hémostatique, un grand pouvoir d'absorption et sont perméables aux gaz.
- Le pansement doit être découpé à la taille de la plaie et ne peut pas recouvrir les berges de la plaie. Ces pansements peuvent être laissés plusieurs jours en place et au maximum une semaine. En cas de contamination importante ou de saturation rapide, ils doivent cependant être renouvelés quotidiennement. Un pansement d'alginate saturé se désintègre facilement et les résidus sont parfois difficiles à enlever lors du nettoyage. En cas de creusement sous les berges de la plaie et/ou de plaies tunnélisées et en cas de saturation rapide ou de contamination, un pansement à base d'alginates n'est donc pas le meilleur choix.[78]
- Le gel à base d'alginates doit en général aussi être renouvelé tous les jours.
- Des données limitées suggèrent que le miel peut favoriser la cicatrisation des plaies, mais il n'est pas

prouvé que l'ajout d'argent ou de miel à ces pansements accélère davantage la cicatrisation. Des preuves limitées suggèrent que les pansements au miel auraient des propriétés antimicrobiennes.[74 78]

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie mouillée.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie sèche.
- Brûlures du 3e degré.

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 15.14.*.

15.14.2. Pansements hydrocolloïdes

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les pansements hydrocolloïdes sont constitués d'un polymère hydrophobe intégrant des particules hydrophiles (gélatine, pectine ou carboxyméthylcellulose). Au contact du liquide de la plaie, ces particules forment un gel absorbant l'exsudat. Ce gel maintient la surface de la plaie humide.
- Les pansements hydrocolloïdes ont un pouvoir d'absorption limité et sont couverts sur la face externe par une couche en polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes.
- Ils doivent rester appliqués pendant plusieurs jours pour obtenir un effet optimal.[79]

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Berges de plaies macérées.
- Plaies infectées.

Effets indésirables

- *Voir 15.14.*

Précautions particulières

- *Voir 15.14.*
- Certains pansements contiennent des dérivés de colofonium avec un risque de dermatite de contact allergique.

15.14.3. Pansements hydrofibres

Positionnement

- *Voir 15.14.*

- Les pansements hydrofibres forment au contact du liquide de la plaie un gel qui assure des conditions d'humidité optimales au niveau de la plaie. Ils ont un grand pouvoir d'absorption, et peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours.
- Ce pansement peut recouvrir les berges de la plaie.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.[79]

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie humide à mouillée.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de creusement des berges de la plaie.

Contre-indications

- Plaie sèche.

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 15.14.*

15.14.4. Hydrogels

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les hydrogels sont constitués de polymères hydrophiles qui retiennent et libèrent de l'eau. Les plaies sèches et fibrineuses peuvent ainsi être hydratées et les tissus nécrotiques débridés par humidification.
- Les hydrogels ont un pouvoir d'absorption limité et leur effet rafraîchissant calme la douleur.
- Certains hydrogels sous forme de plaques contiennent sur la face externe une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes.
- Les hydrogels peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, sauf en cas de contamination majeure.
- Des données limitées suggèrent que le miel peut favoriser la cicatrisation des plaies, mais il n'est pas prouvé que l'ajout de miel à des hydrogels accélère davantage la guérison.[74]

Indications (synthèse du RCP)

- T: nécrose adhérente ou étendue que l'on souhaite humidifier ou pour créer une couche de gel protectrice.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 15.14.*
- Il peut être nécessaire de protéger les bords (fragiles) de la plaie pour éviter leur ramollissement et l'irritation par l'hydrogel. Cela peut se faire avec un pansement protecteur dans lequel est coupée une ouverture, avec un pansement film ou hydrocolloïde, ou une pommade protectrice (vaseline, oxyde de zinc).

15.14.5. Pansements hydrocellulaires

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les pansements hydrocellulaires sont constitués d'un coussin de mousse à cellules ouvertes (généralement du polyuréthane) qui peut absorber de l'humidité de la plaie, des débris tissulaires, du pus et du tissu nécrotique.
- Les pansements hydrocellulaires sont couverts sur la face externe par une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes.
- Ces pansements peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, en fonction de l'abondance de l'exsudat et de la contamination de la plaie et de son environnement.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.[79]

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaies fortement infectées.
- Plaie trop sèche ou trop humide.

Effets indésirables

- *Voir 15.14.*

Précautions particulières

- *Voir 15.14.*

15.14.6. Pansements interfaces

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les pansements interfaces sont des pansements composés d'une couche de contact non adhérente qui peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours. En raison de leur structure à mailles aérées, ces pansements sont perméables au liquide de la plaie. Un pansement absorbant doit généralement aussi être appliqué au-dessus du pansement interface. Le pansement adsorbant doit être remplacé en cas de saturation plus fréquemment que le pansement d'interface.

Indications (synthèse du RCP)

- Plaies douloureuses chroniques où l'adhésion du pansement doit être évitée.
- Après une greffe cutanée (au niveau du site donneur et de la zone transplantée).
- Déchirure cutanée (*skin tears*), épidermolyse bulleuse.

Contre-indications

- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 15.14.*

15.14.7. Pansements au charbon

Positionnement

- *Voir 15.14.*
- Les pansements au charbon sont constitués d'une couche de charbon actif qui piège les bactéries Gram négatif et élimine les odeurs. Ces pansements contiennent aussi une couche absorbante, et permettent les échanges gazeux. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.[79]

Indications (synthèse du RCP)

- Diverses plaies très malodorantes (p.ex. ulcères cancéreux).

15.14.8. Pansements au miel

Positionnement

- Des données limitées suggèrent que le miel peut favoriser la cicatrisation des plaies, mais il n'est pas prouvé que l'ajout de miel à ces pansements accélère davantage la cicatrisation. Des preuves limitées suggèrent que les pansements au miel auraient des propriétés antimicrobiennes.[74 78]

Indications (synthèse du RCP)

- T: présence de nécrose ou de fibrine.
- I: risque d'infection ou plaie infectée.
- M: plaie humide ou mouillée.
- E: le miel peut absorber l'exsudat excessif, en évitant le ramollissement des berges de la plaie. Le miel peut également être appliqué sur les berges de la plaie décollés.

Liste des références

1. **Mulder W.M. ; Meinardi M.M. ; Bruynzeel D.P**, *Huidreacties door geneesmiddelen*, https://www.ntvg.nl/artikelen/huidreacties-door-geneesmiddelen (consulté le 2026-09-29)
2. **BMJ Best Practice**, *Common cutaneous drug reactions> Summary* (consulté le 2026-09-29)
3. **Prescrire Redaction**, *Plaie cutanée superficielle récente*, La Revue Prescrire, 2021
4. **Armstrong David G. ; Bohn Gregory ; Glat Paul ; Kavros Steven J. ; Robert Kirsner ; Snyder R. ; Tettelbach William**, *Expert Recommendations for the Use of Hypochlorous Solution: Science and Clinical Application*, Ostomy Wound Management, 2015, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28692424/
5. **EduWond**, *Reinigen en ontsmetten in de wondzorg*, EduWond, 2024
6. **Dumville Jo C ; McFarlane Emma ; Edwards Peggy ; Lipp Allyson ; Holmes Alexandra ; Liu Zhenmi**, *Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery.*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897764
7. **Dynamed**, *Topical Treatment and Dressing of Burns>Silver-Based Antimicrobial Agents and Dressings*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/topical-treatment-and-dressing-of-burns#GUID-05A5D6E1-71B8-4BCB-8C6F-575E3FE85F87 (consulté le 2024-06-14)
8. **Dynamed**, *Tinea Pedis>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tinea-pedis#GUID-AE85928E-2E79-4C99-996D-E52423BD5B8C (consulté le 2026-09-29)
9. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach (consulté le 2026-09-29)
10. **Dynamed**, *Intertriginous Disorders - Approach to the Patient>Management by Cause>Fungal Infections*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/intertriginous-disorders-approach-to-the-patient#TOPIC_A22_NCX_BRB (consulté le 2024-06-14)
11. **Dynamed**, *Intertriginous Disorders - Approach to the Patient>Management by Cause>Erythrasma*, https://www-

dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/intertriginous-disorders-approach-to-the-patient#TOPIC_EKC_LCR_L4B (consulté le 2024-06-14)
12. **BMJ Best Practice**, *Pityriasis versicolor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/861/management-approach (consulté le 2026-09-29)
13. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
14. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
15. **Draijer L. W. ; Folmer H.**, *Luierdermatitis*, NHG- richtlijnen, 12, https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/luierdermatitis
16. **Dynamed**, *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm (consulté le 2026-09-29)
17. **BMJ Best Practice**, *Herpes simplex virus infection>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/53/management-approach (consulté le 2026-10-07)
18. **Cernik Christina ; Gallina Kelly ; Brodell Robert T**, *The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review.*, Arch Intern Med, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541820
19. **Prescrire Redaction**, *Herpès labial chez un adulte*, La Revue Prescrire, 2024
20. **BMJ Best Practice**, *Pediculosis capitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/677/management-approach (consulté le 2026-10-07)
21. **Prescrire Redaction**, *Antipoux à base d'insecticides : obsolètes*, La Revue Prescrire, 2019
22. **AVIQ**, *La gale commune*, AVIQ, 2023
23. **BMJ Best Practice**, *Scabies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/124/management-approach (consulté le 2024-06-18)
24. **Dynamed**, *Scabies>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/scabies#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-06-18)
25. **BMJ Best Practice**, *Lichen planus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/624/treatment-algorithm?q=Lichen%20planus&c=suggested (consulté le 2024-06-18)
26. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/treatment-algorithm?q=Psoriasis&c=suggested (consulté le 2024-06-18)
27. **BMJ Best Practice**, *Systemic lupus erythematosus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/103/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
28. **BMJ Best practice**, *Cutaneous T-cell lymphoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1025/treatment-algorithm?q=Cutaneous%20T-cell%20lymphoma&c=suggested (consulté le 2024-06-18)
29. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids>Overview and Recommendations>Background*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids (consulté le 2024-06-18)
30. **Lax S. J. ; Harvey J. ; Axon E. ; Howells L. ; Santer M. ; Ridd M. J. ; Lawton S. ; Langan S. ; Roberts A. ; Ahmed A. ; et al.**, *Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013356.pub2
31. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids>Potency, Dosage, and Administration>Dosage and Administration>Frequency of Application*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids#TOPIC_CLC_GVN_1VB (consulté le 2024-06-18)
32. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#GUID-6B5D41BC-E241-4A38-91DB-03138A2F8608 (consulté le 2024-06-18)
33. **Rédaction Prescire**, *Traitement local du prurit au cours des dermatoses*, Rev Prescrire, 2016
34. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids#GUID-904F9F43-ABFA-418F-A6F7-79195BAC80C4 (consulté le 2024-06-18)
35. **Dynamed**, *Pruritus (Generalized)>Management>Medications>Topical Medications*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/approach-to/pruritus-generalized#TOPICAL__MEDICATIONS (consulté le 2024-06-18)
36. **BMJ Best Practice**, *Eczema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/87/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
37. **BMJ Best Practice**, *Eczema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/87/management-approach (consulté le 2024-06-18)
38. **Christoffers W. A. ; Coenraads P. J. ; Svensson A. ; Diepgen T. L. ; Dickinson-Blok J. L. ; Xia J. ; Williams H. C.**, *Interventions for hand eczema*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31025714
39. **Chu Alexandro W. L. ; Wen Aaron ; Guyatt Gordon H. ; Rao Muhammad ; Bakaa Layla ; Zhao Irene X. ; Roldan Yetiani ; Spergel Jonathan M. ; LeBovidge Jennifer ; Boguniewicz Mark ; Martin Stephen A. ; Lind Mary Laura ; Silverberg Jonathan I. ; Lio Peter A. ; Asiniwasis Rachel N. ; Wang Julie ; De Benedetto Anna ; Greenhawt Matthew ; Wheeler Kathryn E. ; Ong Peck Y. ; Frazier Winfred T. ; Nelson Harrison ; O'Brien Monica ; Capozza Korey ; Begolka Wendy Smith ; Gardner Donna D. ; Schneider Lynda C. ; Chu Derek K.**, *Antihistamines for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomised trials*, BMJ, 2026, https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-100163.abstract
40. **BMJ Best Practice**, *Acne vulgaris>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/101/management-approach (consulté le 2024-06-18)
41. **Dynamed**, *Acne>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acne#ID_PP2_GQR_RYB (consulté le 2024-06-18)
42. **Bruinsma M. ; de Ruijter W. ; Jaspar A.H. ; Van der Zee HH. ; van Vugt S. F. ; Verhoeven ICL. ; Verstappen V ; Wiersma Tj.**, *NHG-Standaard Acne*, NHG, 2024, https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/21_Acne_juni-2024.pdf
43. **Dynamed**, *Tretinoin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tretinoin#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (consulté le 2024-06-18)
44. **Arowojolu Ayodele O ; Gallo Maria F ; Lopez Laureen M ; Grimes David A**, *Combined oral contraceptive pills for treatment of acne.*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786490
45. **BMJ Best Practice**, *Melasma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/627/management-approach (consulté le 2024-06-18)
46. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/management-approach (consulté le 2024-06-18)
47. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
48. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Persistent Erythema>Topical Alpha-Adrenergic Agonists >Brimonidine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_JLN_BWV_VVB (consulté le 2024-06-18)
49. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Doxycycline and Other Tetracyclines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_ZTF_LNR_BWB__DOXY (consulté le 2024-06-18)
50. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Other Oral Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_WQH_BPR_BWB (consulté le 2024-06-18)
51. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
52. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Plaque and Scalp Psoriasis>Topical Medications>Salicylic Acid*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#SALICYLIC (consulté le 2024-06-18)
53. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Plaque and Scalp Psoriasis>Topical Medications>Anthralin (Dithranol)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#ANTHRAL (consulté le 2024-06-18)
54. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/management-approach (consulté le 2024-06-18)

55. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-05-04)
56. **Dynamed**, *Psoriasis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#GUID-14EB62E7-077F-4405-B4A7-EF3F72468A28 (consulté le 2024-06-18)
57. **BMJ Best Practice**, *Common warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/615/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
58. **Orciari A.**, *Concurrent opioid-benzadiazepine used linked to rise in opioid overdoses*, Physician's First Watch, 2017
59. **BMJ Best Practice**, *Genital warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/228/treatment-algorithm?q=Genital%20warts&c=suggested (consulté le 2024-06-18)
60. **BMJ Best Practice**, *Actinic keratosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/616/management-approach (consulté le 2024-06-18)
61. **BMJ Best Practice**, *Basal cell carcinoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/269/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-18)
62. **NICE**, *Ruxolitinib cream for treating non-segmental vitiligo in people 12 years and over*, NICE Technology appraisal guidance, 2026
63. **BMJ Best Practice**, *Vitiligo>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/628/management-approach (consulté le 2024-06-18)
64. **BMJ Best Practice**, *Genital warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/228/management-approach (consulté le 2024-06-18)
65. **Dynamed**, *Condyloma Acuminatum>Management>Medications>Topical - patient-applied>Sinecatechins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/condyloma-acuminatum#SINECATECHINS (consulté le 2024-06-18)
66. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management*, , https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (consulté le 2024-06-18)
67. **BMJ Best Practice**, *Cutaneous T-cell lymphoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1025/management-approach (consulté le 2024-06-18)
68. **Dynamed**, *Eflornithine Hydrochloride*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/eflornithine-hydrochloride#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (consulté le 2024-06-18)
69. **BMJ Best Practice**, *Squamous cell carcinoma of the skin>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/270/management-approach (consulté le 2024-06-18)
70. **BMJ Best Practice**, *Condyloma Acuminatum>Management>Management overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/condyloma-acuminatum#EFUDEX__ANC_141121904 (consulté le 2024-06-18)
71. **Dynamed**, *Basal Cell Carcinoma of the Skin>Management>Surgery and Procedures>Photodynamic Therapy (PDT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/basal-cell-carcinoma-of-the-skin#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-06-18)
72. **BMJ Best Practice**, *Androgenetic alopecia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/223/management-approach (consulté le 2024-06-18)
73. **Dynamed**, *Tirbanibulin>Medication Safety>Adverse Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tirbanibulin#GUID-799CBE2C-0E92-4FDD-B5E7-60B93CC35C4E (consulté le 2024-06-18)
74. **BMJ Best Practice**, *Pressure ulcer>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/378/management-approach (consulté le 2024-06-18)
75. **BMJ Best Practice**, *Chronic venous insufficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/507/management-approach (consulté le 2024-06-18)
76. **BMJ Best Practice**, *Pressure ulcer>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/378/diagnosis-

approach (consulté le 2024-06-18)
77. **Dynamed**, *Pressure Injury of the Skin and Soft Tissue>Management>Medications>Antimicrobial Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pressure-injury-of-the-skin-and-soft-tissue#GUID-29949653-1DD3-4025-9A1B-786E35E4E7F1 (consulté le 2024-06-18)
78. **Dynamed**, *Treatment of Chronic Wounds*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/treatment-of-chronic-wounds-18#GUID-68FDFDA5-E17B-487B-ADF2-52376F93E4FC (consulté le 2023-09-22)
79. **Dynamed**, *Pressure Injury of the Skin and Soft Tissue>Management>Medications>Antimicrobial Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pressure-injury-of-the-skin-and-soft-tissue#ANTIBIOTICS (consulté le 2024-06-18)

16. Ophtalmologie

16.1. Anti-infectieux
16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires
16.3. Mydriatiques-cycloplégiques
16.4. Médicaments antiglaucomateux
16.5. Anesthésiques locaux
16.6. Larmes artificielles
16.7. Agents de diagnostic en ophtalmologie
16.8. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire
16.9. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine
16.10. Cellules épithéliales cornéennes autologues

Effets indésirables

- Des réactions allergiques aux médicaments à usage ophtalmique sont fréquentes. Il convient de les distinguer des plaintes initiales.
- Des agents conservateurs sont présents dans beaucoup de médicaments à usage ophtalmique; ceux-ci peuvent, tout comme les excipients et les principes actifs, provoquer des réactions allergiques (surtout le chlorure de benzalkonium et les parabènes) et peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal. Chez les patients qui présentent des problèmes liés au film lacrymal ou une conjonctivite allergique, il est dès lors préférable d'utiliser des produits ne contenant pas d'agent conservateur. Les agents conservateurs sont mentionnés au niveau des spécialités.
- Les onguents ophtalmiques peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal et aggraver la sécheresse des yeux.
- Les médicaments administrés par voie locale peuvent en théorie provoquer les mêmes effets indésirables que lors de leur administration par voie systémique. Ce risque est généralement minime étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale est faible. Si ce risque est quand même important pour certains médicaments à usage ophtalmique, cela est mentionné.

Précautions particulières

- Certaines préparations à base de corticostéroïdes, de corticostéroïdes + antibiotiques, d'antiallergiques et de médicaments contre le glaucome sont des suspensions ophtalmiques; il est important de bien les secouer avant utilisation.
- Lentilles de contact: lors de l'instillation de gouttes oculaires, le port de lentilles de contact souples est contre-indiqué, à moins que l'objectif ne soit de maintenir les lentilles hydratées. Les lentilles peuvent être remises en place au plus tôt 15 minutes après l'instillation du collyre. Lors de certains traitements ophtalmiques locaux (p.ex. par des corticostéroïdes), le port de lentilles de contact (souples et dures) est contre-indiqué. La prise de contraceptifs oraux (en particulier les associations à fortes doses d'estradiol) peut entraîner une intolérance aux lentilles de contact.
- Le risque d'effets systémiques peut être limité en exerçant une pression au niveau du canal lacrymonasal à l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes et en gardant les yeux fermés (sans cligner).
- La plupart des conditionnements ne peuvent pas être utilisés au-delà d'un mois après ouverture (et pas au-delà de 24 heures pour les spécialités à usage unique).
- Si plusieurs préparations ophtalmiques doivent être utilisées, il convient d'attendre minimum 5 minutes entre 2 préparations. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier.

16.1. Anti-infectieux

Certaines préparations reprises dans ce chapitre sont également utilisées en oto-rhino-laryngologie et sont alors

administrées par voie nasale ou dans l'oreille. Ceci est indiqué dans les directives posologiques de ces produits.

Positionnement

- Sont discutés dans ce chapitre des antiseptiques, des antibiotiques et des antiviraux. Divers produits à usage oculaire non enregistrés comme médicaments (dispositifs médicaux) sont aussi proposés dans les infections oculaires. Ils ne sont pas mentionnés ici.
- Les médicaments anti-infectieux mentionnés ici ne sont indiqués, selon le RCP, que pour les infections bactériennes ou virales de la conjonctive et du segment antérieur de l'œil. Ces médicaments sont inefficaces dans les infections mycosiques. Ils n'ont pas les affections allergiques comme indication dans le RCP et ont un rapport bénéfice-risque négative dans cette indication.
- Les lentilles de contact doivent être retirées tant qu'il y a des symptômes.[1] Après la guérison, les lentilles de contact souples doivent être remplacées.[2]
- Antibiotiques et antiseptiques
  - **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2026)**: conjonctivite aiguë:
    - Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués pour une personne en bonne santé. La conjonctivite bactérienne ou virale est une affection qui guérit souvent spontanément et ne nécessite donc pas de traitement anti-infectieux.
    - Le rinçage à l'eau (avec un gant de toilette, un coton ou un tampon d'ouate) est la première étape dans la prise en charge de la conjonctivite.
    - Les antibiotiques peuvent être envisagés en cas de problèmes graves, chez les porteurs de lentilles de contact ou en l'absence d'amélioration après 3 à 4 jours de rinçage à l'eau.
    - Les antibiotiques sont en revanche indiqués chez les patients à risque (p.ex. patients immunodéprimés ou personnes souffrant d'une oculopathie).
    - Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, le chloramphénicol en monopréparation (gouttes ou pommade oculaires) est le premier choix. La BAPCOC propose 1 à 2 gouttes toutes les 2 à 3 heures ou 2 à 4 applications/jour de pommade jusqu'à 2 jours après la disparition des symptômes. Le chloramphénicol en monopréparation n'est plus commercialisé (situation au 6/10/2026). Le second choix est l'acide fusidique pour lequel la BAPCOC propose 4 applications/jour contrairement au RCP qui propose 2 applications/jour. En cas d'indisponibilité de l'acide fusidique, le collyre à la ciprofloxacine est une alternative. La BAPCOC propose 1 à 2 gouttes toutes les 2 heures pendant 2 jours; puis 1 à 2 gouttes toutes les 4 heures jusqu'à 48 heures après la disparition des symptômes.
  - Les quinolones sont efficaces mais il existe un grand risque de développement de résistances. Elles ont une place dans le traitement des ulcères de cornée infectés graves.[3]
  - La gentamicine sera réservée aux infections à *Pseudomonas Aeruginosa* et aux cas où l'antibiogramme montre que le germe responsable suspecté n'est sensible qu'à cet antibiotique.[4]
  - Les associations de différents antibactériens ne sont presque jamais indiquées en première ligne.[5] Certains produits sont, selon leur RCP, réservés à la prophylaxie des infections postopératoires.
  - Le recours aux associations contenant des antibiotiques et des corticostéroïdes est généralement de courte durée et limité au contexte postopératoire. Un passage vers une monothérapie est à envisager dès que possible.
  - Antiseptiques: leur place n'est pas claire. Les sels de mercure et le nitrate d'argent, présents dans quelques produits en vente libre, n'ont plus de place en thérapeutique par manque de données d'efficacité.[6]
  - L'utilisation locale de produits antibactériens, également utilisés par voie systémique (p.ex. les quinolones), peut entraîner des réactions d'hypersensibilité lors d'une utilisation ultérieure par voie systémique, et le développement de résistances.
- Antiviraux
  - L'aciclovir et le ganciclovir ont comme indication dans le RCP la kératite par *Herpes Simplex*.
  - Un traitement local ne suffit pas en cas de *zona ophtalmique*[7] (*voir 11.4.1.*). Par manque d'études, on ne

sait pas s'il est utile d'associer un traitement local à un traitement antiviral systémique.
- En cas d'uvéite[8] ou de kératite herpétique[9] , des corticostéroïdes locaux sont parfois associés au traitement antiviral.

Contre-indications

- Bacitracine + néomycine: insuffisance rénale (RCP).
- Chloramphénicol: troubles hématopoïétiques, déficit en G6PD.
- Dexaméthasone: mycose oculaire, herpès cornéen, tuberculose oculaire, glaucome et atteinte superficielle de l'épithélium cornéen.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Allergie (surtout avec la néomycine et la framycétine).
- Chloramphénicol: après usage topique prolongé (> 1 mois): cas isolés de myélodysplasie; très rarement, hypoplasie ou aplasie hématopoïétique. Augmentation du risque de cataracte chez les patients atteints d'un déficit en G6PD.
- L'emploi prolongé d'antiviraux par voie locale peut donner lieu à une kératite superficielle.

Grossesse et allaitement

- Pour la plupart des médicaments appliqués localement, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible en raison de la faible concentration systémique. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Aminoglycosides: leur usage local est probablement possible, mais **leur usage systémique est associé à un risque d'ototoxicité** (*voir 11.1.9.*).
- Chloramphénicol: l'utilisation du chloramphénicol est probablement compatible avec la grossesse. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du chloramphénicol pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Ganciclovir: son usage local pendant la grossesse et l'allaitement est probablement sûr selon nos sources. En usage systémique, il n'est pas possible de se prononcer sur sa sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations) et son usage systémique pendant l'allaitement est déconseillé (*voir 11.4.6.*).
- Quinolones: leur usage local est possible, mais **leur usage systémique est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné une atteinte du cartilage articulaire observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance** (*voir 11.1.5.*).
- Tétracyclines: leur usage local est possible, mais **leur usage systémique est contre-indiqué** pendant la grossesse (*voir 11.1.3.*).

Patients âgés

- De nombreux médicaments administrés par voie systémique peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste des médicaments pris par le patient âgé [voir série d'articles Folia "Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale" ; *partie 1*, *partie 2* et *partie 3*].
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Eviter l'association en usage prolongé du chloramphénicol avec d'autres produits susceptibles de déprimer la moelle osseuse.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- En cas de conjonctivite, les deux yeux doivent être traités jusqu'à 48 heures après disparition des symptômes.
- Vu la place limitée des associations contenant des antibiotiques et des corticostéroïdes et le manque de données concernant les antiseptiques, il n'y a pas de posologie mentionnée pour ces produits.

16.1.1. Antiseptiques

16.1.2. Antibiotiques

16.1.3. Corticostéroïdes + antibiotiques

16.1.4. Antiviraux

16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires

Positionnement

- Le traitement local de l'inflammation ne représente souvent qu'une partie du traitement, étant donné qu'une inflammation oculaire peut relever de différentes causes (infectieuse, allergique, traumatique, auto-immune, chirurgicale, ...).
- Rhino-conjonctivite allergique:
  - *Voir 12.4.1.*
  - Dans la conjonctivite allergique, la première étape consiste à éviter l'allergène responsable.[10]
  - Une solution de sérum physiologique (gouttes, spray) ou des compresses imprégnées d'eau froide peuvent soulager temporairement les symptômes.[11]
  - Les corticostéroïdes en spray nasal (*voir 17.3.2.3.*) ont un effet favorable sur les symptômes oculaires du rhume des foins.[12]
  - Les antihistaminiques H_1 à usage systémique (*voir 12.4.1.*) ont un effet positif sur les symptômes oculaires, mais moins que les corticostéroïdes par voie nasale selon certaines études.[13]
  - Des antiallergiques à usage ophtalmique (antihistaminiques H_1 et inhibiteurs de la libération de médiateurs) ont une place dans le traitement de la conjonctivite allergique modérée mais n'ont pas d'effet sur les symptômes non-oculaires. Ils agissent rapidement sur les symptômes oculaires.[14]
  - Les corticostéroïdes à usage ophtalmique n'ont qu'une place limitée dans la conjonctivite allergique sévère, sur l'avis d'un ophtalmologue. Leur utilisation doit rester exceptionnelle et aussi brève que possible ($<$ 2 semaines).
  - La place des AINS à usage ophtalmique dans la conjonctivite allergique n'est pas claire par manque d'études comparatives.[15]

Patients âgés

- Les antihistaminiques H_1 par voie systémique sont déconseillés chez la personne âgée compte tenu de leurs effets indésirables potentiels (sédation) et de la meilleure efficacité des corticostéroïdes nasaux sur les symptômes oculaires.

16.2.1. Corticostéroïdes

Positionnement

- Pour le positionnement général de la rhino-conjonctivite allergique, *voir 16.2.*

- Les corticostéroïdes administrés par voie oculaire n'ont qu'une place très limitée en première ligne car ils peuvent aggraver une pathologie infectieuse[16] ou virale. Exceptionnellement, ils peuvent être indiqués dans les formes très prononcées de conjonctivite allergique ou en cas de symptômes inflammatoires sévères dans les infections oculaires, en complément d'un traitement anti-infectieux.[17] Un diagnostic différentiel n'étant pas toujours aisé, l'avis d'un ophtalmologue est conseillé. Les corticostéroïdes oculaires doivent être utilisés pendant une période aussi courte que possible (⩽ 2 semaines) en raison des risques d'effets indésirables qui augmentent lors d'un usage prolongé.[15]
- Les corticostéroïdes administrés par voie oculaire ont une place dans certaines pathologies (auto-immunes) de l'œil et en contexte postopératoire.

Indications (synthèse du RCP)

- Inflammation non infectieuse du segment antérieur de l'œil.
- Traumatismes dus à des agents physiques ou chimiques.

Contre-indications

- Infections oculaires non contrôlées par un traitement anti-infectieux. Lorsque l'agent infectieux est traité de façon efficace, des corticoïdes peuvent toutefois être utilisés dans certaines situations pour réduire les phénomènes inflammatoires secondaires à l'infection.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- L'immunodépression locale induite par les gouttes contenant des corticostéroïdes augmente le risque de (sur)infection virale, bactérienne et fongique, surtout au niveau de la cornée.
- Réactions allergiques.
- Élévation de la pression intraoculaire.
- Glaucome et cataracte en cas d'usage prolongé.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- Lors d'un traitement local prolongé par des corticostéroïdes, un suivi ophtalmologique régulier s'impose (entre autres mesure de la pression intraoculaire).

16.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

- Pour le positionnement général de la rhino-conjonctivite allergique, *voir 16.2.*
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage ophtalmique n'ont qu'une place limitée dans le traitement de la conjonctivite allergique par manque d'études cliniques.[18]

Indications (synthèse du RCP)

- Kétorolac: conjonctivite allergique (mais voir "Positionnement").
- Prévention et traitement de l'inflammation en chirurgie.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Réactions locales (douleur, prurit, sensation de corps étranger dans l'œil).
- Élévation de la pression intraoculaire.
- Conjonctivite et kératite ponctuée (fréquent).
- Kératite jusqu'à ulcération et perforation (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données sur leur utilisation sous forme de collyres pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes selon nos sources.
- Les AINS à usage systémique sont déconseillés lors du 2ème trimestre et **contre-indiqués lors du 3ème trimestre de la grossesse** (*voir 9.1.1.*).

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

16.2.3. Antiallergiques

Positionnement

- Pour le positionnement général de la rhino-conjonctivite allergique, *voir 16.2.*
- Les antihistaminiques H_1 et les inhibiteurs de la libération de médiateurs en usage local améliorent les symptômes ophtalmiques, ils sont en général sûrs et bien supportés.[15]
- L'effet des antihistaminiques H_1 à usage ophtalmique apparaît après quelques minutes.
- L'acide cromoglicique (cromoglicate sodique) et le lodoxamide sont des inhibiteurs de la libération de médiateurs, ils n'agissent qu'en 3 à 5 jours; c'est pourquoi ils ont surtout une place en prévention en les instaurant dès le début de la saison pollinique.[19]
- Le rapportvbénéfice-risque de l'association de naphazoline (sympathomimétique) et de phéniramine (antihistaminique H_1) est défavorable vu son profil d'innocuité défavorable.[15 19]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique des allergies oculaires.

Contre-indications

- Association de naphazoline et de phéniramine:
  - Glaucome à angle fermé ou risque de glaucome à angle fermé.
  - Enfants de moins de 12 ans.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Douleur oculaire, vision floue, œdème des paupières, conjonctivite, larmoiements, irritation et prurit oculaires (difficiles à distinguer des symptômes de l'allergie sous-jacente).
- Association de naphazoline + phéniramine: effet rebond avec vasodilatation secondaire et hyperémie conjonctivale; cycloplégie et mydriase, avec risque de crise de glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Grossesse:
  - Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Association de naphazoline + phéniramine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'information disponible).
- Allaitement:
  - Association de naphazoline + phéniramine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (pas ou peu d'information disponible).

Interactions

- Association de naphazoline et de phéniramine: risque de crises hypertensives graves en cas d'administration chez une personne sous IMAO.

Patients âgés

- De nombreux médicaments administrés par voie systémique peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste des médicaments pris par le patient âgé [voir série d'articles Folia "Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale" ; *partie 1*, *partie 2* et *partie 3*].
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*.

16.3. Mydriatiques - Cycloplégiques

L'atropine, le cyclopentolate et le tropicamide sont des anticholinergiques; la phényléphrine est un sympathicomimétique.

Indications (synthèse du RCP)

- A des fins diagnostiques lors de l'examen de la réfraction et du fond de l'œil.
- Traitement de la kératite et de l'uvéite.
- Après certaines interventions oculaires.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Troubles visuels temporaires pouvant, suivant le produit utilisé, persister pendant quelques heures à plus de 10 jours.
- Élévation de la pression intraoculaire.
- Effets anticholinergiques et sympathicomimétiques systémiques.
- Phényléphrine: vasodilatation secondaire.
- Cyclopentolate et atropine: risque d'hyperthermie, surveiller les populations à risque (en particulier les enfants).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Phényléphrine: en raison de ses propriétés vasoconstrictrices, éviter une administration répétée du collyre pendant la grossesse.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- La prudence s'impose en cas de (risque de) glaucome à angle fermé.
- Les troubles visuels provoqués par la cycloplégie et la mydriase peuvent poser des problèmes lors de la conduite d'un véhicule.
- Des effets systémiques sont surtout à craindre chez les jeunes enfants et les personnes âgées.
- Risque d'usage détourné du tropicamide [*voir Folia d'août 2018*].
- L'instillation chez des patients inconscients sous surveillance neurologique perturbe l'analyse des réflexes photomoteurs.

16.4. Médicaments antiglaucomateux

Positionnement

- Les cholinomimétiques par voie locale ainsi que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie systémique (*voir 1.4.3.*) sont indiqués dans le traitement d'urgence de la crise aiguë de glaucome à angle fermé.[20]
- Dans le traitement médicamenteux du glaucome à angle ouvert, on utilise un ou plusieurs médicaments à usage local appartenant aux classes suivantes:
  - β-bloquants et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui freinent la production d'humeur aqueuse[21] ;
  - analogues des prostaglandines et cholinomimétiques qui facilitent l'évacuation de l'humeur aqueuse[21] ;
  - α-sympathicomimétiques qui influencent à la fois la production et l'évacuation de l'humeur aqueuse[21] ;
- Les β-bloquants et les analogues des prostaglandines sont généralement utilisés parce qu'ils bénéficient d'un long recul d'utilisation et ont un bon profil d'innocuité. Certaines sources donnent une préférence aux analogues des prostaglandines en raison d'une meilleure efficacité, d'un meilleur profil de sécurité et de leur facilité d'administration (1 application/jour).[22]
- Les autres médicaments peuvent avoir une place en cas de contre-indication ou de réponse insuffisante aux β-bloquants ou aux analogues des prostaglandines.

Patients âgés

- De nombreux médicaments administrés par voie systémique peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste des médicaments pris par le patient âgé [voir série d'articles Folia "Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale" ; *partie 1*, *partie 2* et *partie 3*].
- Certains médicament (notamment les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) sont contre-indiqués en présence de (facteurs de risque de) glaucome. Les médicaments suivants peuvent induire un glaucome aigu à angle fermé chez les personnes sensibles: les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (notamment le bromure d'ipratropium (+salbutamol), la butylscopolamine, les anticholinergiques dans les troubles de la fonction vésicale, les anticholinergiques de la maladie de Parkinson, certains mydriatiques et cycloplégiques, l'atropine, les antidépresseurs tricycliques et

paroxétine, certains antihistaminiques H_1, certains antipsychotiques, *voir Intro.6.2.3.*) et d'autres médicaments (notamment le topiramate, l'acétazolamide (en cas d'usage prolongé), certains médicaments du TDAH, les sulfonamides, la phényléphrine ophtalmique et les agonistes adrénergiques nasaux, *voir Folia de juillet 2024*). L'instauration de ces médicaments doit donc se faire avec prudence chez les personnes âgées présentant une pression intraoculaire élevée.

16.4.1. Cholinomimétiques

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Contre-indications

- Iritis aigu et autres affections dans lesquelles le myosis est indésirable.
- Glaucome par bloc pupillaire (tant qu'un examen approfondi de la rétine et de sa périphérie n'a pas été réalisé).

Interactions

- La pilocarpine est un inhibiteur du CYP2A6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'utilisation concomitante de pilocarpine et de latanoprost peut réduire l'efficacité de ce dernier.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Diminution temporaire de l'acuité visuelle avec des répercussions possibles sur l'aptitude à conduire, myopie transitoire (principalement chez les personnes jeunes) et irritation locale.
- Céphalées (très fréquent).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Selon nos sources, les bêta-bloquants seront préférés mais si l'utilisation de pilocarpine s'avère nécessaire, son utilisation peut être envisagée. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal de l'œil.
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

16.4.2. Bêta-bloquants

Le bétaxolol n'est plus commercialisé depuis juillet 2026.

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout pour les β-bloquants non cardiosélectifs: cartéolol, timolol); la BPCO est une contre-indication relative pour les β-bloquants non cardiosélectifs.
- Bradycardie sinusale.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée.

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Effets indésirables systémiques des β-bloquants (entre autres bradycardie et bronchospasme, *voir 1.5.*).

Interactions

- Diminution de l'effet des β_2-mimétiques en inhalation en cas d'association à des β-bloquants sous forme de gouttes oculaires (surtout les non cardiosélectifs: cartéolol, timolol).
- Risque accru de bradycardie et d'hypotension en cas d'association au vérapamil ou à des bêta-bloquants systémiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Selon nos sources, les bêta-bloquants sont préférés aux autres traitements dans le traitement du glaucome pendant la grossesse.
- **L'utilisation peu de temps avant l'accouchement peut entraîner une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.** Il est conseillé de surveiller le rythme cardiaque de l'enfant au moment de l'accouchement (*voir 1.5.*).

Patients âgés

- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables systémiques des bêta-bloquants oculaires, en particulier aux effets sur la pression artérielle, pouvant occasionner une hypotension et des chutes.
- Il convient également d'être attentif aux effets indésirables respiratoires chez les personnes âgées, compte tenu du risque de bronchospasme et de bradycardie lié aux bêta-bloquants oculaires.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients asthmatiques. Après l'application, comprimer le canal nasolacrymal pendant 1 à 2 minutes au niveau de l'angle interne de l'œil et maintenir les yeux fermés sans cligner pour minimiser l'absorption systémique.

Posologie

- Glaucome à angle ouvert: 1 goutte 2x/jour (1x/jour pour les libérations prolongées et les gels).

16.4.3. Alpha-sympathicomimétiques

L'apraclonidine n'est plus commercialisée depuis juin 2026.

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Conjonctivite allergique (surtout avec l'apraclonidine).
- Sécheresse de la bouche, sédation.
- Brimonidine: aussi maux de tête, vision trouble et irritation oculaire.
- Brimonidine et apraclonidine: hyperhémie oculaire.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Grossesse: selon nos sources, les bêta-bloquants seront préférés. Si l'utilisation de brimonidine ou d'apraclonidine s'avère nécessaire, leur utilisation peut être envisagée. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal durant l'administration.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

16.4.4. Analogues des prostaglandines

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux médicaments ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Accentuation de la pigmentation de l'iris et des paupières; hypertrichose des cils.
- Récidive ou réactivation d'une uvéite.
- Œdème maculaire cystoïde chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'inflammation intraoculaire, pseudophakie et aphakie.
- Hyperhémie conjonctivale.
- Irritation oculaire.
- Rares réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: l'utilisation des analogues des prostaglandines en collyre semble être associée à un risque d'avortements spontanés [*voir Folia de janvier 2023*]. Selon nos sources, l'utilisation des analogues des prostaglandines est possible pendant la grossesse si nécessité stricte. L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal durant l'administration.
- Allaitement: il n'existe pas de données sur leur utilisation pendant l'allaitement, mais il est peu probable que l'absorption systémique soit importante. Elle peut être réduite en comprimant le canal lacrymal durant l'administration.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

Posologie

- Glaucome à angle ouvert: 1 application 1x/jour le soir.

16.4.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Contre-indications

- Acidose hyperchlorémique.
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Réactions locales telles qu'irritation, hyperémie conjonctivale, vue trouble.
- Goût amer.
- Rare: réactions d'hypersensibilité; réactions générales (fatigue).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- L'absorption systémique en usage local est faible et peut être réduite en comprimant le canal lacrymal de l'œil.
- Allaitement: en raison de la faible absorption systémique, l'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est possible.

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

16.4.6. Associations

Positionnement

- *Voir 16.4.*

Contre-indications

- Associations contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Réactions d'hypersensibilité (rare).

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- *Voir 16.4.2., 16.4.3., 16.4.4. et 16.4.5..*

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

16.5. Anesthésiques locaux

Positionnement

- Les anesthésiques locaux[23] servent à faciliter un examen médical ou peuvent être utilisés lors de situations urgentes afin de diminuer l'intensité de la douleur ou des clignements continus des yeux. Ils ne peuvent pas être remis au patient (synthèse RCP). En raison du risque de ralentissement de la guérison, leur balance bénéfice/risque dans le traitement de la douleur oculaire (hors urgences) est considérée comme négative.[23]

Effets indésirables

- Pour les effets indésirables liés aux produits ophtalmiques en général, *voir 16. Ophtalmologie*
- Réactions allergiques.
- Lésions graves et irréversibles de la cornée.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Dans les conditions normales d'utilisation (indication et dose), aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*
- Des infections sous-jacentes peuvent être masquées.
- La régénération épithéliale de la cornée est ralentie.

16.6. Larmes artificielles

La povidone n'est plus commercialisée depuis mars 2025.

Positionnement

- Les larmes artificielles protègent la cornée contre le dessèchement et la détérioration des cellules épithéliales.
- Les larmes artificielles sont appliquées plusieurs fois par jour sous forme de collyre, de gel ou d'onguent. Sous forme d'onguent, elles n'ont une place que dans le traitement des formes graves de la sécheresse oculaire, et sont appliquées avant le coucher [*voir Folia de mai 2020*].
- Il n'est pas clair si les différences de composition engendrent des différences en termes d'efficacité.[24 25]
- Les larmes artificielles multidoses enregistrées comme médicaments contiennent des agents conservateurs susceptibles de provoquer des réactions allergiques.[26] Des larmes artificielles multidoses sans conservateurs sont disponibles en vente libre et enregistrées comme dispositifs médicaux [*voir Folia de mai 2020*].

Effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 16. Ophtalmologie*

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Patients âgés

- De nombreux médicaments administrés par voie systémique peuvent affecter les structures de l'œil et les fonctions visuelles à des degrés divers. Dans certains cas, l'apparition de symptômes oculaires doit donc inciter à évaluer la liste des médicaments pris par le patient âgé [voir série d'articles Folia "Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale" ; *partie 1*, *partie 2* et *partie 3*].
- En présence de symptômes de sécheresse oculaire, il faut toujours exclure une cause médicamenteuse ou une maladie sous-jacente. Parmi les médicaments susceptibles de provoquer une sécheresse oculaire, citons les médicaments suivants: anticholinergiques, antipsychotiques, antidépresseurs, β-bloquants, antihistaminiques oraux, cytostatiques, acide acétylsalicylique, toxine botulique A, isotrétinoïne, risédronate, certains antiviraux, prégabaline, topiramate, certaines gouttes oculaires antihistaminiques ou contre le glaucome. Certains conservateurs de gouttes oculaires peuvent aussi provoquer ou exacerber une sécheresse oculaire [*voir Folia de mai 2020*].
- Le gel oculaire a une viscosité plus élevée que les gouttes oculaires et constitue un meilleur choix car il reste en contact avec l'œil plus longtemps. Les larmes artificielles sous forme d'onguent sont habituellement réservées aux formes graves de sécheresse oculaire, et sont appliquées avant le coucher.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

16.7. Agents de diagnostic en ophtalmologie

Le vert d'indocyanine, notamment utilisé pour l'angiographie ophtalmologique, est abordé au point *19.4*.

16.8. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire

16.9. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine

16.9.1. Médicaments utilisés pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens et des oedèmes maculaires secondaires

L'aflibercept, le brolucizumab, le faricimab et le ranibizumab sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le faricimab est aussi inhibiteur de l'angiopoïétine 2 (Ang-2).

Positionnement

- L'aflibercept, le brolucizumab, le faricimab et le ranibizumab sont utilisés en injection intra-vitréenne pour le traitement de diverses pathologies de la rétine.
- La vertéporfine provoque, après son activation par la lumière en présence d'oxygène, la formation de radicaux libres qui entraînent des lésions cellulaires au niveau de l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens et conduisent à l'occlusion de ces vaisseaux.[27]
- Divers compléments alimentaires sont disponibles dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la plupart sans base d'études cliniques. Une revue Cochrane montre un ralentissement limité de l'affection par la prise de vitamine A (ou des caroténoides), C, E, cuivre et zinc.[28] [29] Cette association n'est pas disponible en Belgique en tant que médicament, mais elle existe en tant que complément alimentaire.
- Des implants à base de corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement des inflammations intraoculaires

et des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses (dexaméthasone)[30] et au diabète (dexaméthasone et fluocinolone).[31]

Indications (synthèse du RCP)

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.
- Aflibercept et ranibizumab: aussi baisse de vision due à un œdème maculaire ou une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, certaines formes de rétinopathie du prématuré.
- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: aussi baisse de vision due à un œdème maculaire diabétique.
- Faricimab: aussi oedème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne.
- Ranibizumab: aussi rétinopathie diabétique proliférante.
- Vertéporfine: traitement photodynamique de certaines formes de néovascularisation choroïdienne.
- Dexaméthasone implant intravitréen: baisse de vision due à un œdème maculaire diabétique, œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, ou uvéite postérieure.
- Fluocinolone implant intravitréen: baisse de vision due à l'œdème maculaire diabétique chronique, prévention des récidives de certaines formes non infectieuses d'uvéite postérieure.

Effets indésirables

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: baisse d'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte et corps flottants vitréens; rarement endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration; évènements thromboemboliques.
- Aflibercept et ranibizumab: risque de maladies rénales en cours d'évaluation par l'EMA.
- Vertéporfine: troubles visuels et diminution généralement transitoire et réversible de l'acuité visuelle, douleur, œdème, inflammation et éruption au site d'injection (sévère en cas d'extravasation), photosensibilisation.
- Dexaméthasone implant intravitréen: hypertonie oculaire, inflammation intraoculaire, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, céphalées, rarement endophtalmie, rétinite nécrosante, décollement ou déchirure de la rétine.
- Fluocinolone implant intravitréen: cataracte, hypertonie oculaire, décollement de la rétine, hémorragies, baisse de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré, douleur oculaire. Chez les patients atteints d'uvéite, aussi troubles du champ visuel, fibrose maculaire, vision trouble, hypotonie oculaire, cellules dans la chambre antérieure, opacités du vitré, sensation de corps étranger dans les yeux, sécheresse oculaire, photopsie. Rarement migration ou expulsion de l'implant, endophtalmie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Vertéporfine: éviter d'exposer la peau non protégée et les yeux à une source de lumière directe ou vive pendant la perfusion et les 48 heures qui suivent (entre autres en portant des lunettes teintées ainsi que des vêtements protecteurs, les écrans solaires UV ne suffisant pas).

16.9.2. Médicaments utilisés dans les pathologies optiques héréditaires

Positionnement

- L'idébénone, un antioxydant, a comme indication dans le RCP la neuropathie optique héréditaire de Leber.[32]

- Le voretigène néparvovec est un vecteur adénoviral destiné au transfert de matériel génétique indiqué dans la perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, chez l'adulte et les enfants (synthèse du RCP).

Interactions

- L'idébénone est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- L'usage pendant la grossesse est déconseillé en raison de cas d'avortements spontanés mentionnés chez des femmes exposées à l'idébénone pendant la grossesse.

16.10. Cellules épithéliales cornéennes autologues

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques.

Liste des références

1. **Dynamed**, *Infectious Conjunctivitis>General information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/infectious-conjunctivitis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2023-10-06)
2. **BMJ Best Practice**, *Management>Approach>Contact lens related*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (consulté le 2023-10-06)
3. **Dynamed**, *Keratitis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/keratitis#MANAGEMENT (consulté le 2023-10-06)
4. **NHG**, *NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (M57)*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-oogtrauma (consulté le 2024-09-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (consulté le 2023-10-06)
6. **Dynamed**, *Silver Nitrate>Toxicology>Clinical Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/silver-nitrate#GUID-7FAA15E4-3717-4AE5-A78F-71C939E65B03 (consulté le 2023-10-06)
7. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
8. **BMJ Best Practice**, *Uveitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/407/management-approach (consulté le 2023-10-06)
9. **BMJ Best Practice**, *Keratitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/561/management-approach (consulté le 2023-10-06)
10. **Dynamed**, *Allergic Conjunctivitis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-conjunctivitis#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2023-10-06)
11. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Approach> Allergic Conjunctivitis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (consulté le 2023-10-06)
12. **Dynamed**, *Allergic Rhinitis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-12-20)
13. **Long A. ; McFadden C. ; DeVine D. ; Chew P. ; Kupelnick B. ; Lau J.**, *Management of allergic and nonallergic rhinitis*, AHRQ, 2002, http://archive.ahrq.gov/clinic/tp/rhintp.htm
14. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm?q=Acute%20conjunctivitis&c=suggested (consulté le 2024-06-24)
15. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (consulté le 2023-10-07)
16. **Dynamed**, *Infectious Conjunctivitis>Management>Management overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/infectious-conjunctivitis#MEDICATIONS (consulté le 2023-10-07)
17. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm# (consulté le 2023-10-07)
18. **The Medical Letter on Drugs and Therapeutics**, *Treatment of Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis*, Med Lett Drugs Ther, 2026
19. **Martindale**, *Martindale > Conjunctivitis > Antihistamines - Uses of Antihistamines* (consulté le 2025)
20. **BMJ Best Practice**, *Acute angle-closure glaucoma >Management> Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/372/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-07)
21. **BMJ Best Practice**, *Open-angle glaucoma>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/373/treatment-algorithm (consulté le 2023-10-07)
22. **Jayaram Hari ; Kolko Miriam ; Friedman David S. ; Gazzard Gus**, *Glaucoma: now and beyond*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01289-8|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623012898?via%3Dihub
23. **BMJ Best Practice**, *Corneal abrasions > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/500/management-approach (consulté le 2025-01-15)
24. **NHG-werkgroep**, *Rood oog en oogtrauma*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-oogtrauma#volledige-tekst-indifferente-middelenkunsttranen-bij-oogaandoeningen (consulté le 2024-02-20)
25. **BMJ Best Practice**, *Dry eye disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/962/management-approach (consulté le 2023-10-07)
26. **Dynamed**, *Dry Eye Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/dry-eye-disease#MANAGEMENT (consulté le 2023-10-07)
27. **Dynamed**, *DRUG MONOGRAPH Verteporfin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/verteporfin#GUID-5C6CF4B3-63D8-4B78-B461-9D1CC33C98D6 (consulté le 2023-10-10)
28. **Evans J. R. ; Lawrenson J. G.**, *Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000254.pub5
29. **BMJ Best Practice**, *Age-related macular degeneration>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/554/management-approach (consulté le 2023-10-10)
30. **BMJ Best Practice**, *Retinal vein occlusion>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/959/management-approach (consulté le 2023-10-10)
31. **Dynamed**, *Diabetic Retinopathy>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetic-retinopathy#MANAGEMENT (consulté le 2023-10-10)
32. **Dynamed**, *DRUG MONOGRAPH Idebenone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/idebenone#GUID-FB90CBC9-E140-4ADF-8811-8EB548160BB5 (consulté le 2023-10-10)

17. Oto-Rhino-Laryngologie

17.1. Médicaments à usage otique
17.2. Maladie de Ménière
17.3. Rhinite et sinusite
17.4. Affections oropharyngées

17.1. Médicaments à usage otique

Ce chapitre reprend:

- les associations d'un corticostéroïde et d'un antibiotique (plus commercialisées depuis septembre 2026),
- les céruménolytiques,
- les anesthésiques locaux,
- diverses associations.

Certaines gouttes anti-infectieuses à usage ophtalmique (ciprofloxacine et les associations chloramphénicol + dexaméthasone (*voir 16.1.3.*), et bacitracine + néomycine (*voir 16.1.2.*)) sont aussi utilisées par voie auriculaire. Ne sont mentionnées ci-dessous que les préparations à usage exclusivement auriculaire.

Positionnement

- En cas d'otite externe, les preuves d'efficacité des traitements sont limitées, certaines sources conseillent ceci:
  - En priorité traiter la douleur, nettoyer, assécher et décongestionner le conduit auditif (à réaliser par un professionnel de santé).[1]
  - En cas de gonflement important du conduit auditif, la réduction de l'œdème peut se faire en imprégnant un tampon auriculaire ou une mèche de gaze avec une solution à base d'acide acétique et d'hydrocortisone (p.ex. "Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM"). La mèche doit rester constamment imprégnée de produit (pendant maximum 24h).[2]
  - En cas de tympan intact, des gouttes auriculaires acides en préparation magistrale p.ex. "Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM" ou des gouttes auriculaires (ou ophtalmiques) contenant une quinolone (*voir 16.1.2.2.*) (RCP) sont utilisées.[1 3]
  - En cas de perforation du tympan, des gouttes auriculaires contenant une quinolone peuvent aussi être utilisées.[1]
  - En cas d'absence d'amélioration après 48-72h de traitement local, une réévaluation clinique est conseillée car un traitement antibiotique par voie systémique pourrait être nécessaire.[1]
  - Chez les patients diabétiques ou immunodéprimés, certaines sources recommandent de rajouter d'emblée un traitement antibiotique systémique au traitement local.[1] En l'absence de signes de gravité (ex. fièvre, extension en dehors du conduit auriculaire, suspicion d'otite externe maligne), un traitement local pourrait toutefois être envisagé en première intention.[4] En cas de suspicion d'otite externe maligne ou d'absence d'amélioration clinique, il est prudent de référer ces patients chez le spécialiste car un traitement par voie intraveineuse pourrait s'avérer nécessaire.[1]
  - Une infection fongique devient plus probable lorsque l'otite externe ne guérit pas ou en cas d'otite externe récidivante. Un nettoyage des débris fongiques par un professionnel de la santé doit être réalisé. Il est important d'être attentif aux facteurs déclenchant une infection fongique: séjours répétés dans l'eau, pays tropicaux, endroits humides, eczéma du conduit auditif externe, grattage, antibiothérapie topique de longue durée, diabète, VIH/SIDA ou d'autres états immunodéprimés. Le traitement proposé consiste en l'application de gouttes auriculaires acides ou d'antimycosiques auriculaires locaux (pas disponibles comme spécialités en Belgique). Il existe des préparations magistrales: des gouttes auriculaires acides (Hydrocortisone – Solution auriculaire acide à 1% FTM)

ou des antimycosiques auriculaires (Miconazole – Solution otique à 2% FTM). La place des antimycosiques oraux n'est pas claire.[1]
    - Les gouttes auriculaires contenant un anesthésique local ont tout au plus un effet symptomatique de courte durée.[3] Elles sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique (RCP).
    - Certaines associations ont un rapport bénéfice/risque défavorable, surtout en raison des effets indésirables potentiels.
- En cas d'otite moyenne:
    - Les gouttes auriculaires de lidocaïne ne sont pas recommandées pour soulager la douleur dans l'otite moyenne aiguë dans le guide de pratique clinique du Worel.[5]
    - Les antibiotiques systémiques ne sont généralement pas indiqués en cas d'infection aiguë de l'oreille moyenne (*voir Folia de novembre 2024*).[6]
    - Chez un enfant porteur d'un drain, envisagez l'administration dans le conduit auditif de ciprofloxacine en gouttes auriculaires en cas d'écoulement (BAPCOC).[5]
    - En cas d'otite moyenne chronique suppurative (tant chez l'enfant que chez l'adulte), certaines études suggèrent que les quinolones topiques sont plus efficaces que les antibiotiques systémiques.[7]
    - Tant chez l'adulte que chez l'enfant, la majorité des otites moyennes séro-muqueuses sont spontanément résolutives; la prise en charge est non-médicamenteuse et consiste avant tout en une surveillance attentiste.[8] Aucune approche médicamenteuse (que ce soit avec des antibiotiques, des antihistaminiques, des corticoïdes, des décongestionnants ou du montélukast) n'a montré de bénéfices dans cette pathologie.[8] Dans certains cas chez l'enfant, la mise en place de drains transtympaniques peut s'avérer utile.[8]
- En cas de bouchon de cérumen:
    - Le traitement est indiqué en cas de symptômes (p.ex. hypoacousie) ou pour des raisons diagnostiques.[9]
    - Le bouchon peut être extrait après l'instillation d'eau dans le conduit auditif externe. Cette procédure peut être précédée par l'application de solutions à base d'eau (ex. sérum physiologique), d'huile ou d'agents céruménolytiques visant à ramollir le bouchon.[9] Les solutions céruménolytiques ne semblent cependant pas plus efficaces et peuvent entraîner des effets indésirables (par ex. réactions allergiques).[9]

Contre-indications

- Lorsque le tympan est perforé, les anesthésiques locaux, la néomycine, la polymyxine B, le propylène glycol et les produits contenant de l'alcool sont contre-indiqués en raison du risque de surdité de perception irréversible.

Effets indésirables

- Néomycine, sulfamidés (et gouttes céruménolytiques): réactions allergiques.
- Anesthésiques locaux, néomycine et polymyxine B: ototoxicité et troubles de l'équilibre en cas de tympan perforé.
- Propylène glycol: ototoxicité.
- En cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes à usage otique: atrophie et perforation du tympan, prolifération microbienne, réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.

Patients âgés

- Chez les personnes âgées portant un appareil auditif ou en cas de détérioration aiguë chez les patients présentant des troubles cognitifs connus, il convient d'être attentif à la présence d'un bouchon d'oreille.
- Chez les patients âgés, la prise en charge des pathologies de l'oreille est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la *rubrique "Positionnement"*). Dans l'otite externe, les personnes âgées fragiles sont à plus haut risque de complications (par ex. otite externe maligne).
- L'hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM, non disponible en spécialité, fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce *lien*, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de pathologies de l'oreille chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 11.1.*, *15.2.* et *16.1.2.*.

Précautions particulières

- Lorsque le tympan est perforé, il faut mettre en balance la toxicité potentielle des antibiotiques au niveau de la cochlée et le bénéfice escompté.
- Éviter autant que possible l'utilisation locale d'antibiotiques aussi utilisés par voie systémique, étant donné que l'utilisation locale peut entraîner des réactions d'hypersensibilité lors d'un usage systémique ultérieur, et le développement de résistances.
- Ne pas utiliser les gouttes otiques à base d'antibiotiques pendant plus d'une semaine en raison du risque d'infection mycosique parfois tenace.
- Ne pas utiliser les gouttes otiques à base d'hydrocortisone pendant plus de 2 semaines en raison du risque d'atrophie du conduit auditif, de perforation du tympan et de réactions d'hypersensibilité.

17.1.1. Corticostéroïdes + antibiotiques

L'association à base de corticostéroïde et d'antibiotiques n'est plus commercialisée depuis septembre 2026.

17.1.2. Céruménolytiques

17.1.3. Anesthésiques locaux

Aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie (voir *rubrique "Positionnement"*).

17.1.4. Antibiotiques + corticostéroïdes + anesthésiques locaux

17.2. Maladie de Ménière, vertiges et mal des transports

17.2.1. Maladie de Ménière

Ce chapitre concerne la bétahistine.

Positionnement

- La place des médicaments dans la prise en charge de la maladie de Ménière est très limitée.
  - En cas de nausées et de vomissements causés par la maladie de Ménière, on peut utiliser les antiémétiques classiques (*voir 3.4.*). Cependant, il existe peu de données évaluant les effets de ces médicaments dans le cadre de la maladie de Ménière.[10]
  - L'acétazolamide (*voir 1.4.3.*) est parfois utilisé *off-label* en cas de vertiges. Les preuves de l'efficacité des diurétiques dans la maladie de Ménière sont controversées et les preuves directes de leur efficacité sur la progression de la maladie font défaut dans la littérature.[10]
  - La place de la bétahistine dans la prophylaxie des accès de vertiges chez les patients atteints de la

maladie de Ménière n'est pas étayée par des études cliniques de bonne qualité. En outre, les études cliniques n'ont pas montré de bénéfice sur les acouphènes, la perte d'audition et la qualité de vie.[10]

- L'utilisation de bétahistine dans les vertiges en dehors du cadre de la maladie de Ménière n'est pas non plus fondée sur des preuves.

Indications (synthèse du RCP)

- Bétahistine: maladie de Ménière (voir rubrique *"Positionnement"*).

Contre-indications

- Phéochromocytome.

Effets indésirables

- Céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux: une diminution de dose ou une administration pendant le repas améliore la tolérance gastro-intestinale.
- Rash, prurit.

Grossesse et allaitement

- Bétahistine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de la bétahistine pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

17.2.2. Vertiges rotatoires

Positionnement

- La cinnarizine (*voir 1.10.*) et la flunarizine (*voir 10.9.2.1.*) ont des propriétés des antagonistes du calcium et des antihistaminiques sédatifs; elles sont parfois utilisées, sur base de données limitées, dans les vertiges chez les adultes. Le bénéfice potentiel doit être mis en balance avec les éventuels effets indésirables, p.ex. la sédation, les symptômes extrapyramidaux et les sentiments dépressifs.[11]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes vertigineux de causes diverses chez l'adulte (voir *rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Cinnarizine + diménhydrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Cinnarizine + dimenhydrinate: somnolence, céphalées, sécheresse buccale, douleurs abdominales; rarement des symptômes extrapyramidaux parfois associés à des sentiments dépressifs.

Grossesse et allaitement

- Cinnarizine + diménhydrinate: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- La cinnarizine et le diménhydrate ont des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
- Le diménhydrate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuve d'une balance bénéfice-risque favorable.

17.2.3. Mal des transports

Positionnement

- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée mais la balance bénéfice/risque doit être évaluée (surtout concernant la sédation et les effets anticholinergiques) [*voir Folia de mai 2023*].
  - Les antihistaminiques H_1 sédatifs avec un effet antiémétique [*voir 12.4.1.*] administrés ½ à 1 heure avant le départ sont utilisés. La méclozine, la diphenhydramine et le diménhydrinate, entre autres, ont été évalués dans des études. En cas de voyages de longue durée, une deuxième dose peut être envisagée après quelques heures.
  - Pour la cinnarizine [*voir 1.10.*], un dérivé de la pipérazine aux propriétés antihistaminiques H_1, il existe également des études dans le mal des transports.
  - La dompéridone et le métoclopramide [*voir 3.4.1.*] ne sont pas efficaces dans le mal des transports.
- Le gingembre (en poudre) (non commercialisé comme médicament en Belgique) est parfois proposé dans le mal des transports mais les études, anciennes et de faible qualité, ne sont pas concluantes.[12]

Patients âgés

- Certains anti-histaminiques H_1 et la cinnarizine ont des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
- Le diménhydrate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement du mal des transports, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

17.3. Rhinite et sinusite

Ce chapitre reprend les médicaments à usage oral, les médicaments à usage nasal et les médicaments à inhaler.
Les options thérapeutiques de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux comprennent les traitements locaux (principalement les corticostéroïdes intranasaux et les irrigations nasales), les traitements systémiques (y compris les médicaments biologiques) ainsi que la chirurgie.
Certains anticorps monoclonaux (à usage sous-cutané) sont utilisés dans des formes sévères de polypose naso-sinusienne: le dupilumab est discuté en *12.3.2.2.2.*, le mépolizumab en *12.3.2.2.3.*, l'omalizumab en *12.4.3.* et le tézépelumab en *12.3.2.7.8.*.

17.3.1. Médicaments à usage oral

Sont repris ici:
- les vasoconstricteurs oraux,
- les associations d'un vasoconstricteur oral + un antihistaminique H_1,
- des médicaments divers.

Les antihistaminiques H_1 par voie orale en préparations monocomposées sont discutés en *12.4.1.*.

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé (*voir Folia de novembre 2023*).
- Le guide de pratique clinique Rhinosinusite aiguë du WOREL mentionne que l'utilisation d'antihistaminiques par voie orale avec ou sans décongestionnants n'est pas recommandée en raison de preuves limitées et des effets secondaires possibles. Leur utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant en raison d'effets secondaires graves.[13]
- Avec ces préparations, une grande prudence s'impose en raison des effets indésirables possibles, surtout chez les personnes âgées et les adolescents (ces médicaments sont contre-indiqués chez les enfants de

moins de 12 ans).[14 15]

- Certaines préparations renferment en plus d'un vasoconstricteur, un antihistaminique H_1 ou du paracétamol. Il convient de tenir compte des effets indésirables des différents constituants ainsi que du risque de surdosage en cas d'utilisation d'une autre spécialité contenant la même molécule.
- Certains anticorps monoclonaux (en administration sous-cutanée) ont comme indication la polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie, en addition aux corticostéroïdes par voie nasale: dupilumab (*12.3.2.2.2.*), mépolizumab (*12.3.2.2.3.*), omalizumab (*12.4.3.*) et tézépelumab (*12.3.2.7.8.*).[16]

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans.
- Arythmies, coronaropathie, antécédents de maladie vasculaire cérébrale et hypertension sévère ou non contrôlée.
- Hyperthyroïdie.
- Personnes qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours qui précèdent.
- Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

Effets indésirables

- Vasoconstricteurs: même aux doses thérapeutiques, effets indésirables systémiques graves tels que hypertension, arythmies, convulsions, psychose et hallucinations, rétention urinaire, neuropathie optique ischémique; rarement infarctus, AVC et colite ischémique.
- Antihistaminiques H_1: entre autres somnolence (*voir 12.4.1.*).
- Echinacea purpurea: cas rapportés de réactions d'hypersensibilité sévères (ex. syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, asthme, choc anaphylactique).
- Pelargonium sidoides: troubles digestifs (ex. nausées, douleurs abdominales, diarrhée), épistaxis (rare), gingivorragies (rare), anaphylaxie (très rare).

Grossesse et allaitement

- Vasoconstricteurs:
  - Les vasoconstricteurs oraux sont à éviter durant la grossesse et l'allaitement.
  - Vasoconstricteurs: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
  - **Pseudoéphédrine: déconseillée pendant la grossesse en raison d'un effet tératogène (gastroschisis).**
- Antihistaminiques H_1:
  - Les antihistaminiques H_1 sédatifs sont déconseillés durant la grossesse et l'allaitement car ils peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né ainsi qu'une sédation chez le nouveau-né et le nourrisson.
  - Parmi les antihistaminiques H_1 non sédatifs, la (lévo-)cétirizine et la (des-)loratadine sont les molécules les plus sûres pour une utilisation en cas de grossesse et d'allaitement.
- Paracétamol:
  - Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.
  - Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer le rapport bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3ème trimestre de la grossesse.
- Echinacea purpurea et Pelargonium sidoides : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Avec ces préparations, une grande prudence s'impose chez les personnes âgées en raison des effets indésirables cardiovasculaires et centraux possibles.
- Certains anti-histaminiques H_1 ont des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
- La pseudo-éphédrine et la cétirizine nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Risque accru de tachycardie et d'hypertension liées aux sympathicomimétiques en cas d'association à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) ou à un antidépresseur tricyclique.
- Risque de vasoconstriction et de crise hypertensive aiguë en cas d'association avec un vasoconstricteur nasal.
- Associations contenant du paracétamol: risque d'intoxication au paracétamol lorsque le patient n'est pas conscient de la présence de paracétamol dans la préparation et associe cela à une dose maximale de paracétamol.

Précautions particulières

- En raison d'un risque de neuropathie optique ischémique, la pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte ou de diminution de vision ou d'apparition de scotomes.
- En raison d'un risque de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS), la pseudoéphédrine doit être arrêtée immédiatement en cas de symptômes d'alarme: céphalées brusques ou de type "coup de tonnerre", de nausées, de vomissements, de confusion, de convulsions et/ou de troubles visuels (*voir Folia de mars 2024*).

17.3.1.1. Vasoconstricteurs oraux

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux.[13]

17.3.1.2. Vasoconstricteur oral + antihistaminique H_1

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux. De plus, il n'existe pas d'arguments convaincants pour recommander l'utilisation d'antihistaminiques par voie orale, avec ou sans décongestionnants.[13]

17.3.1.3. Vasoconstricteur oral + analgésique

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est très controversé. Les preuves sont limitées et ils peuvent provoquer des effets indésirables sérieux.

17.3.1.4. Médicaments phytothérapeutiques oraux en cas de rhinite

Aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie.

17.3.2. Médicaments à usage nasal

Sont repris ici:

- solutions salines,
- vasoconstricteurs à usage nasal,
- médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique,
- divers.

17.3.2.1. Solutions salines

Il s'agit de solutions isotoniques de chlorure de sodium pour le rinçage du nez. Il n'existe plus de solutions salines enregistrées comme médicaments en Belgique mais de nombreuses solutions salines sont disponibles sous forme de dispositifs médicaux.

Positionnement

- Chez les jeunes enfants particulièrement, l'instillation ou le rinçage du nez avec une solution saline isotonique (physiologique) est à préférer à un vasoconstricteur en raison de l'absence d'effets indésirables des solutions salines isotoniques.[17] Une bonne technique d'administration est nécessaire.
- Le rinçage du nez avec une solution saline isotonique est avancé comme un des traitements symptomatiques appropriés pour soulager la congestion nasale en cas de rhinosinusite aiguë par le guide de pratique clinique du WOREL.[13]

17.3.2.2. Vasoconstricteurs par voie nasale

La naphazoline en monopréparation n'est plus commercialisée depuis juillet 2025.

Positionnement

- Ces médicaments sont proposés dans la prise en charge de la rhinosinusite aiguë chez l'adulte; leur utilisation doit se limiter à 5 jours maximum.[14]
- Les vasoconstricteurs par voie nasale sont à éviter chez l'enfant car aucun effet n'a été prouvé dans cette population.[13]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la congestion nasale, par ex. en cas de rhinite et sinusite.

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans: sprays et gouttes nasales contenant des vasoconstricteurs non pédiatriques.
- Enfants de moins de 7 ans: toutes les préparations nasales contenant de l'éphédrine, de la phényléphrine, de la naphazoline ou de la tramazoline.

Effets indésirables

- Rebond de la congestion nasale, rhinite médicamenteuse et parfois atrophie nasale (*voir rubrique "Précautions particulières"*).
- Effets systémiques (hypertension, effets centraux tels qu'excitation voire convulsions), surtout chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.
- Vasoconstricteurs à haute dose: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie

chez le fœtus.

- Naphazoline et oxymetazoline: l'utilisation prolongée de grandes quantités a été associée à une constriction prématurée du canal artériel.
- Durant l'allaitement, la xylométazoline et l'oxymétazoline sont préférées à la tramazoline.

Patients âgés

- Avec ces préparations, une grande prudence s'impose chez les personnes âgées en raison des effets indésirables possibles.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Malgré une concentration systémique faible, il existe un risque de tachycardie et d'hypertension liées aux sympathicomimétiques en cas d'association à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) ou à un antidépresseur tricyclique.

Précautions particulières

- Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés trop fréquemment (maximum 3 fois par jour) et surtout pas trop longtemps (5 jours maximum): un rebond de la congestion nasale à l'arrêt du traitement incite le patient à poursuivre l'utilisation du médicament, entrainant finalement une rhinite médicamenteuse.

17.3.2.3. Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique

Positionnement

- Les RCP des préparations contenant un corticostéroïde ou un antihistaminique H_1 reprennent la rhinite allergique dans leurs indications. L'effet des corticostéroïdes à usage nasal est supérieur à celui des antihistaminiques H1 mais il n'est souvent obtenu qu'après quelques jours.[18] Les corticostéroïdes à usage nasal soulagent également les symptômes de conjonctivite allergique.[19] Il n'y a pas de différences importantes en termes d'efficacité entre les différents corticostéroïdes.[20] [18]
- Les décongestionnants ont un effet symptomatique transitoire sur les symptômes de la rhinite allergique mais ils ne sont pas recommandés dans les guides de pratique cliniques car leur utilisation ne repose pas sur des études cliniques.[21]
- Dans les rhinites/rhinosinusites aiguës non allergiques, certains guides de pratique clinique suggèrent l'utilisation de préparations contenant un corticostéroïde ou un antihistaminique H_1 en cas de plaintes prolongées de congestion nasale (> 7 jours). Il s'agit d'une utilisation "*off-label*".[13] Plusieurs études cliniques valident l'utilisation des corticostéroïdes intranasaux dans la rhinosinusite chronique (utilisation "*off-label*").[22]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle.
- Traitement de la polypose nasale.

Effets indésirables

- Corticostéroïdes: épistaxis et irritation qui peuvent être partiellement évités en utilisant une bonne technique d'administration (pencher la tête en avant et pulvériser à distance de la cloison nasale).
- Anti-histaminiques: céphalées, dysgueusie, épistaxis, douleur locale, sinusite, mal de gorge, toux, nausées, vertiges, fatigue et somnolence.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse

et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.

Patients âgés

- Les traitements locaux sont préférables chez les patients âgés souffrant de rhinite allergique et non allergique, car ils sont sources de beaucoup moins d'effets secondaires systémiques.
- Une bonne technique d'administration est d'autant plus importante chez les patients âgés sous anticoagulants vu le risque plus important d'épistaxis.
- Si la rhinite est due à un médicament, il faut essayer de trouver une alternative qui ne cause pas de symptômes. Des exemples de médicaments pouvant provoquer des symptômes de rhinite sont (en cas d'utilisation prolongée) les décongestionnants locaux, l'acide acétylsalicylique et autres AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les diurétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de la phosphodiestérase, l'amitriptyline, la rispéridone, ainsi que certains alpha- et bêtabloquants.
- Certains anti-histaminiques H_1 ont des effets anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).
- La lévocabastine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails ex-pliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- La fluticasone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Corticostéroïdes et antihistaminiques par voie nasale:
  - Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.
  - Une bonne technique d'administration est importante afin de limiter les effets indésirables locaux : pencher la tête en avant, pulvériser à distance de la cloison nasale et bien renifler pendant la pulvérisation.

17.3.2.3.1. Corticostéroïdes

17.3.2.3.2. Antihistaminiques H_1

17.3.2.3.3. Corticostéroïdes + antihistaminiques H_1

17.3.2.4. Associations de médicaments à usage nasal

Positionnement

- Certains produits à usage ophtalmique peuvent aussi être utilisés au niveau du nez (*voir chapitre 16. Ophtalmologie*; la possibilité d'un usage nasal est mentionnée au niveau des produits).
- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être utilisés en première intention.[22]
- Les anticholinergiques à usage nasal sont une option comme traitement adjuvant aux corticoïdes dans le traitement symptomatique de l'écoulement nasal persistant ou de la rhinite allergique.[21]
- Certaines associations contiennent des substances allergisantes.
- Pour les préparations qui contiennent des antibiotiques ou des corticostéroïdes, il n'y a pas de données probantes concernant leur efficacité.

- La framycétine a un rapport bénéfice/risque négatif: il n'existe pas de données d'efficacité en application locale et il existe un risque de réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse, la lactation ou l'enfant.
- Vasoconstricteurs à haute dose: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
- Naphazoline: l'utilisation prolongée de grandes quantités a été associée à une constriction prématurée du canal artériel

Patients âgés

- Vasoconstricteurs nasaux: avec ces préparations, une grande prudence s'impose chez les personnes âgées en raison des effets indésirables possibles.
- L'ipatropium et le dimétindène ont des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- *Voir 17.3.2.2. et 17.3.2.3..*

17.3.3. Médicaments à inhaler

Positionnement

- Il existe peu ou pas d'informations quant à l'efficacité des médicaments à inhaler dans le traitement du rhume.[23]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique du rhume, de la congestion nasale et de la toux associés à un rhume (voir *rubrique "Positionnement"*)

Contre-indications

- Asthme.
- Antécédents de convulsions ou d'épilepsie.
- Enfants de moins de 3 ans.

Effets indésirables

- Irritation locale et réactions allergiques en cas de contact avec la peau et les yeux.
- Spasmes laryngés lors de l'inhalation de certains de ces produits (entre autres le lévomenthol), surtout chez les enfants.
- Effets indésirables graves en cas d'ingestion accidentelle.
- Camphre: intoxications sévères voire fatales en cas d'ingestion accidentelle.

Grossesse et allaitement

- Vicks Vaporub (RCP uniquement): il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- L'utilisation appropriée doit être bien expliquée (p.ex. attention aux brûlures en cas d'utilisation d'eau très

chaude, ne pas appliquer sur une peau endommagée, sur les muqueuses, dans le nez ou sur le visage).

Posologie

- Aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie.

17.4. Affections oro-pharyngées

Ce chapitre reprend:

- les pastilles à sucer,
- les sprays et bains de bouche,
- les médicaments de la xérostomie,
- les médicaments de la sialorrhée.

Beaucoup de préparations utilisées dans les affections oropharyngées ne sont pas enregistrées comme médicaments; elles ne sont pas mentionnées ici.

Positionnement

- Les preuves d'efficacité et l'intérêt des traitements analgésiques locaux dans les affections oropharyngées sont limités.[24]
- Il n'y a pas de preuves d'efficacité des antibiotiques et des antiseptiques utilisés localement au niveau de l'oropharynx.
- Dans certains cas d'angines à streptocoques et d'abcès dentaires, l'administration par voie générale d'antibiotiques β-lactames peut être indiquée (BAPCOC) (*voir 11.1.1.*).
- Dans les infections mycosiques de la bouche, la nystatine (*voir 11.2.1.*) et le miconazole (*voir 11.2.3.*) sont utilisés en application locale; un traitement par voie systémique n'est indiqué qu'en cas d'échec d'un traitement local ou chez les patients à risque élevé.[25]
- Généralement, les aphtes se résolvent spontanément et ne nécessitent pas de traitement. En cas de douleur intense ou de difficultés à manger ou à boire, un traitement local par lidocaïne peut soulager bien que le niveau de preuves soit faible.[26] En cas de réponse insuffisante, certaines sources recommandent une utilisation brève de corticoïdes topiques (spécialités non disponibles en Belgique) mais leur efficacité n'est pas étayée par des études de qualité.[26] En cas d'aphtes sévères et d'apparition soudaine, il est important d'exclure les maladies systémiques (p.ex. maladie de Behçet, maladies inflammatoires de l'intestin, maladie coeliaque, infections virales telles que le VIH ou l'herpès), ainsi que des réactions à des médicaments (p.ex. AINS, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). La présence d'aphtes récidivants pourrait être également le témoin d'une carence en vitamine B12, en acide folique ou en fer.[27]

Indications (synthèse du RCP)

- Affections douloureuses au niveau de la bouche et du pharynx: stomatite, aphtes, gingivite.
- Solution à base de lidocaïne: en cas d'œsophago-gastroscopie et en cas d'aphtes douloureux.

Contre-indications

- Enfants (< 6 ans) pour la plupart des spécialités.
- Préparations contenant de la lidocaïne: lésions sévères des muqueuses buccales.
- Flurbiprofène: celles des AINS (*voir 9.1.*) et utilisation chez les enfants; insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Réactions allergiques, surtout avec les anesthésiques locaux, rarement avec la nystatine.
- Anesthésiques locaux: troubles de la déglutition.
- Benzydamine: aussi rarement : bronchospasme, laryngospasme, angioœdème, nausées, vomissements,

engourdissement du pharynx et de la bouche, bouche sèche, démangeaison et photosensibilité.
- Chlorhexidine: coloration réversible de la plaque dentaire et de la langue, bouche sèche, irritation de la muqueuse buccale, douleurs buccales, agueusie/dysgueusie.
- Flurbiprofène:
  - La quantité de flurbiprofène contenue dans les pastilles ou sprays est faible. Certains effets indésirables graves restent néanmoins possibles, indépendamment de la dose ingérée (par ex. réaction allergique).
  - Irritation buccale, sensation de bouche sèche, paresthésies buccales, aphtes, symptômes digestifs (par ex. douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, dyspepsie), dysgueusie, céphalées, vertiges, éruption cutanée.
  - Des syndromes de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques ont également été rapportés.

Interactions

- La chlorhexidine est incompatible avec les composants anioniques (souvent présents dans les dentifrices traditionnels).
- Le flurbiprofène est un substrat du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Chlorhexidine et lidocaïne: les données sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Amylmétacrésol, dichlorobenzylalcool: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- Benzydamine et flurbiprofène:
  - Premier trimestre:
    - En cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles, le risque semble être très faible.
    - Risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité.
  - Deuxième (et troisième) trimestre:
    - Une utilisation répétée ou prolongée est déconseillée.
    - L'utilisation prolongée, à fortes doses, à partir de 20 semaines de gestation, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
  - Troisième trimestre:
    - Les AINS sont contre-indiqués.
    - Risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension artérielle pulmonaire.
    - Risque d'insuffisance rénale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal (même en cas de traitement de courte durée).
  - Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont rassurantes selon nos sources (pas de signal d'effet indésirable chez l'enfant).

Patients âgés

- En cas de candidose oropharyngée, il est utile de rechercher et traiter tout facteur favorisant (par ex. mauvaise hygiène d'une prothèse dentaire, bouche sèche, tabagisme…). Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, il convient de désinfecter les prothèses dentaires en parallèle. Pour consulter le traitement sélectionné dans la candidose oropharyngée, *voir 11.2.3.*.
- En cas d'aphtose buccale douloureuse mal tolérée (notamment si elle affecte la capacité de la personne

âgée à s'alimenter), une application locale de lidocaïne peut être envisagée.
- Le flurbiprofène nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est plus souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de la douleur liée aux aphtes chez la personne âgée. Pour les consulter, *voir 18.2.*.

Précautions particulières

- Éviter de traiter des lésions d'origine indéterminée par un traitement symptomatique prolongé afin de ne pas retarder le diagnostic d'affections graves.
- Les bains de bouche par des solutions antiseptiques sont à éviter chez les patients irradiés ou ayant été irradiés au niveau de la tête et du cou, en raison du risque d'érosion des muqueuses.
- Bains de bouche contenant de l'alcool: utilisation prolongée à éviter, certaines études suggèrent une augmentation du risque de cancer de la sphère orale.
- Povidone iodée: ne pas utiliser de façon prolongée vu le risque d'absorption de l'iode.
- Chlorhexidine:
  - En cas de desquamation de la muqueuse buccale, l'emploi de la chlorhexidine peut habituellement être poursuivie en diluant la solution de 50%. Il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement.
  - La coloration de la plaque dentaire peut être évitée en se brossant les dents avec un dentifrice traditionnel avant d'utiliser la chlorhexidine.
  - Vu l'incompatibilité avec les composants anioniques souvent présents dans les dentifrices traditionnels: se brosser les dents soit avant d'utiliser la chlorhexidine (et bien se rincer la bouche), soit en dehors de l'utilisation de ce produit.
- Lidocaïne buccopharyngée: une anesthésie de la langue ou de la sphère bucco-pharyngée (comme dans le cas d'un bain de bouche) expose à un risque de fausses déglutitions et de morsures. Il est prudent de n'appliquer la solution que sur les lésions douloureuses ou bien d'éviter de manger ou de boire tant que l'effet anesthésiant persiste.
- Benzydamine: la prudence est recommandée chez les patients asthmatiques et atteints de bronchopneumopathie obstructive en raison du risque de survenue de bronchospasmes. En raison de son effet anesthésiant local possible (RCP), elle expose à un risque de fausses déglutitions et de morsures. Il est prudent de n'appliquer la solution que sur les lésions douloureuses ou bien d'éviter de manger ou de boire tant que l'effet anesthésiant persiste.

17.4.1. Comprimés à sucer

17.4.2. Sprays et bains de bouche

17.4.3. Médicaments de la xérostomie

Positionnement

- Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*) représentent la cause la plus importante de bouche sèche.
- Des cholinomimétiques, telle la pilocarpine, sont utilisés en cas d'insuffisance salivaire sur glandes salivaires encore fonctionnelles (p.ex. en cas de syndrome de Sjögren).[28] Ces médicaments ne sont pas indiqués après une radiothérapie sur les glandes salivaires.
- Il n'existe actuellement plus de spécialité à base de pilocarpine à usage systémique. La pilocarpine peut être prescrite en magistrale (pilocarpine chlorhydrate 5 mg par gélule).
- Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de l'anétholtrithione. Elle n'est plus commercialisée

depuis mars 2026.
- Il existe différentes sortes de substituts salivaires et d'humidificateurs oraux; ces produits ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont pas mentionnés ici, leur efficacité est peu étayée.[29]

Indications (synthèse du RCP)

- L'anétholtrithione est proposée dans les insuffisances salivaires lorsque les glandes salivaires sont encore fonctionnelles (mais voir *"Positionnement"*).

Contre-indications

- Pilocarpine: obstruction urogénitale ou gastro-intestinale.
- Anétholtrithione: obstruction des voies biliaires, ictère sévère grave (RCP).

Grossesse et allaitement

- L'anétholtrithione (RCP uniquement) : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'anétholtrithione pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- La xérostomie (bouche sèche) est plus fréquente chez les personnes âgées, généralement en raison de médicaments ayant un effet anticholinergique, mais également d'antidépresseurs, d'antihypertenseurs (diurétiques, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux), de benzodiazépines, d'antihistaminiques, d'antiparkinsoniens, d'opioïdes, d'agents anti-tumoraux, d'inhibiteurs de la pompe à protons, etc.

Effets indésirables

- Pilocarpine: stimulation cholinergique avec nausées, vomissements, sudation, sialorrhée, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension.

17.4.4. Médicaments de la sialorrhée

Positionnement

- Le glycopyrronium, un anticholinergique sous forme de sirop, a comme indication (RCP) la sialorrhée sévère chez les enfants et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques.
- Il peut également être utilisé dans certaines circonstances chez l'adulte (par ex. sclérose latérale amyotrophique) bien que ces indications ne soient pas reprises dans le RCP.[30]
- Il entraîne fréquemment des effets indésirables anticholinergiques et doit être réservé aux situations sévères, pour un usage par intermittence et à court terme.[30]
- D'autres traitements sont parfois proposés, souvent *off label*, tels que d'autres anticholinergiques ou la toxine botulique.[30]

Indications (synthèse du RCP)

- Glycopyrronium: sialorrhée sévère chez les enfants et adolescents atteints de troubles neurologiques.

Contre-indications

- *Voir Intro.6.2.3.*
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Très fréquents: sécheresse buccale, constipation, troubles gastro-intestinaux, rétention urinaire, bouffées de chaleur, congestion nasale. *Voir aussi Intro.6.2.3.* pour les effets indésirables anticholinergiques.
- Troubles comportementaux.

Interactions

- Augmentation du risque d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association avec d'autres traitements ayant des propriétés anticholinergiques, comme certains antidépresseurs, antihistaminiques H_1 et antipsychotiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Topiramate: potentialisation de l'effet de l'oligohydrose et de l'hyperthermie liées au topiramate.
- Opioïdes: risque de constipation sévère ou de dépression du système nerveux central en cas d'association avec des opioïdes.
- Diminution de l'effet des gastroprocinétiques.

Grossesse et allaitement

- Le risque de problèmes pendant l'allaitement est faible avec le glycopyrronium, en raison de concentration systémique faible. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité du glycopyrronium pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Lorsque le glycopyrronium est envisagé en "*off-label*" chez les patients âgés, il y a lieu de prendre en compte la haute sensibilité des patients âgés vis-à-vis des effets anticholinergiques (par ex. constipation, yeux secs, effets indésirables psycho-cognitifs).
- Le glycopyrronium nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le glycopyrronium a des effets anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (*voir Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- Risque de fausse route en cas de trouble de la déglutition.
- Risque d'infection respiratoire et de pneumonie par épaississement des sécrétions bronchiques.
- En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la posologie doit être réduite de 30%.

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Otitis externa>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/40/management-approach (consulté le 2024-01-22)
2. **Rooijackers-Lemmes E. ; Van Balen FAM. ; Opstelten W. ; Wiersma Tj.**, *Otitis externa*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/otitis-externa (consulté le 2014-09)
3. **Dynamed**, *Otitis Externa>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/otitis-externa#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-03-04)
4. **Rosenfeld Richard M ; Schwartz Seth R ; Cannon C Ron ; Roland Peter S ; Simon Geoffrey R ; Kumar Kaparaboyna Ashok ; Huang William W ; Haskell Helen W ; Robertson Peter J**, *Clinical practice guideline: acute otitis externa.*, Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491310
5. **Worel**, *Guide de pratique clinique sur la prise en charge de l'otite moyenne aiguë*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6054?searchTerm=OTITIS%20MEDIA (consulté le 2022-02-03)
6. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
7. **Chong L. Y. ; Head K. ; Webster K. E. ; Daw J. ; Strobel N. A. ; Richmond P. C. ; Snelling T. ; Bhutta M. F. ; Schilder A. G. M. ; Brennan-Jones C. G.**, *Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013053.pub3
8. **BMJ Best Practice**, *Otitis media with effusion>Management*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000306/management-approach (consulté le 2026-05-18)
9. **BMJ Best Practice**, *Cerumen impaction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1032/management-approach (consulté le 2025-03-20)
10. **BMJ Best Practice**, *Meniere's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/155/management-approach (consulté le 2024-01-22)
11. **BMJ Best Practice**, *Benign paroxysmal positional vertigo>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/73/treatment-algorithm (consulté le 2024-03-25)
12. **De Jong J. ; Verduijn M.M.**, *Reisziekte*, NHG-Richtlijnen, 2017
13. **Worel**, *Guide de pratique clinique rhinosinusite aiguë*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%2213d7ff8f-7966-473c-a36b-afda008668b5%22%2C%22SessionId%22%3A%22f39e0134-d5ae-43b3-920d-7f47377600be%22%2C%22pJumpFrom%22%3A%22Overview%22%7D (consulté le 2023-03-14)
14. **BMJ Best Practice**, *Common cold> Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/252/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-23)
15. **Dynamed**, *Pseudoephedrine>Medication Safety*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pseudoephedrine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (consulté le 2024-01-23)
16. **BMJ Best Practice**, *Nasal polyps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1130/emergingtxs (consulté le 2024-01-23)
17. **BMJ Best Practice**, *Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/252/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-23)
18. **Dynamed**, *Allergic rhinitis>Management>Medications>Corticosteroids>Intranasal Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#INTRANASAL_CORTICOSTEROIDS (consulté le 2025-03-20)
19. **Dynamed**, *Allergic Conjunctivitis>Management>Medications>Intranasal Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-conjunctivitis#INTRANASAL_MEDICATIONS (consulté le 2025-03-20)
20. **Sheikh A. ; Panesar S.S. ; Salvilla S.**, *Hay fever in adolescents and adults*, BMJ Clin Evid, 2009, http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/0509/overview.html
21. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-25)
22. **BMJ Best Practice**, *Chronic sinusitis without nasal polyps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/15/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-25)
23. **Prescrire Redaction**, *Rhume : Premiers Choix Prescrire*, La Revue Prescrire, 2021
24. **BMJ Best Practice**, *Acute pharyngitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/5/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-26)
25. **BMJ Best Practice**, *Oral candidasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/106/treatment-algorithm#! (consulté le 2024-01-26)
26. **De Vries L. ; van den Donk M. ; Van der Weele G.**, *Aften*, NHG-Richtlijnen, 2020
27. **BMJ Best Practice**, *Recurrent aphtous stomatitis (episodic mouth ulcers)>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/564/diagnosis-approach (consulté le 2025-03-20)
28. **BMJ Best Practice**, *Sjogren syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/175/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-26)
29. **Dynamed**, *Xerostomia>Management>Salivary Substitutes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/xerostomia#SALIVARY_SUBSTITUTES (consulté le 2024-01-26)
30. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/330/treatment-algorithm#! (consulté le 2024-01-26)

18. Anesthésie

18.1. Anesthésie générale
18.2. Anesthésie locale

18.1. Anesthésie générale

Positionnement

- L'administration d'anesthésiques, en vue d'une anesthésie générale, se fait par inhalation ou par injection intraveineuse ou intramusculaire. Les anesthésiques inhalés sont des gaz médicaux et ne sont pas repris dans le Répertoire.

18.1.1. Anesthésiques intraveineux

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation et les posologies ne sont donc pas mentionnés.
- La kétamine par voie intraveineuse est utilisée *off-label* dans la dépression résistante[1] [2] [3] et pour le traitement aigu des idées suicidaires graves[1] [4], mais le rapport bénéfice/risque reste à élucider. Une forme nasale d'eskétamine est disponible pour le traitement des épisodes dépressifs résistants, toujours en association à un ISRS ou un IRSN (*voir 10.3.6.*).[2] [5]
- La kétamine et l'eskétamine font de plus en plus souvent l'objet d'un usage illicite.
- Le thiopental (syn. thiobarbital) est utilisé *off-label* dans le cadre de l'euthanasie (voir guide *Pallialine*). Il est associé aux curares et éventuellement au midazolam en prémédication.[6] Dans le cadre de l'euthanasie, le propofol est l'alternative au thiopental en cas d'indisponibilité, également en *off-label* [*voir Folia de juillet 2019 et Folia de décembre 2022*].

Indications (synthèse du RCP)

- Induction et/ou maintien de l'anesthésie générale.
- Eskétamine: aussi analgésie dans la médecine d'urgence, complément d'anesthésie régionale ou locale.
- Propofol: aussi sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales (seul ou en association à une anesthésie régionale), et sédation des patients sous respirateur en soins intensifs.
- Thiopental: aussi en association pour le contrôle des troubles convulsifs réfractaires et aussi dans la réduction de la pression intracrânienne.

Contre-indications

- Eskétamine:
  - patients chez lesquels l'élévation de la tension artérielle ou la pression intracrânienne représente un risque grave
  - éclampsie ou pré-éclampsie
  - comme seul agent anesthésique chez des patients avec des troubles cardiaques ischémiques manifestes.
- Kétamine:
  - troubles cardio-vasculaires graves, hypertension sévère
  - augmentation de la pression du liquide cérébrospinal, affections intracrâniennes sévères
- Propofol: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Thiopental: asthme aigu, obstruction respiratoire, choc sévère et dystrophie myotonique.

Effets indésirables

- Risque d'abus et de dépendance.
- Kétamine et eskétamine: augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, hallucinations, anxiété, agitation, nausées, vomissements, hypersalivation, vision trouble.
- Étomidate: hypotension, hyperventilation, vomissements, nausées, éruptions cutanées.
- Propofol: douleur à l'injection, céphalées, hypotension, bradycardie, allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque de torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*), nausées, vomissements.
- Thiopental: arythmies, hypotension, dépression respiratoire.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - L'expérience de l'utilisation des anesthésiques intraveineux pendant la grossesse se limite surtout à leur utilisation pendant l'accouchement. Selon la plupart des sources, on peut raisonnablement considérer que l'étomidate, le propofol et le thiopental peuvent être utilisés en sécurité pendant l'accouchement. Tous les anesthésiques intraveineux exposent le nouveau-né à un risque de dépression respiratoire lorsqu'ils sont utilisés peu avant ou pendant l'accouchement. Dans le RCP, la grossesse est citée comme contre-indication pour le propofol, mais nous n'avons pas trouvé d'arguments en ce sens dans nos sources.
  - L'utilisation d'anesthésiques intraveineux pendant la grossesse (en dehors de l'accouchement) est beaucoup moins bien documentée. Aucun effet néfaste n'est attendu lors d'une anesthésie normale, ponctuelle et de courte durée (<3 h). L'effet d'une anesthésie prolongée ou répétée pendant la grossesse n'est pas connu. Le bénéfice escompté pour la mère doit toujours être évalué en fonction de l'effet néfaste potentiel pour le fœtus.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'eskétamine et de la kétamine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). La plupart des sources déconseillent leur utilisation pendant la grossesse. Compte tenu de leur effet hypertenseur, l'eskétamine et la kétamine ne doivent en aucun cas être utilisées chez les patientes présentant une (pré)éclampsie.
- Allaitement:
  - Bien que les RCP de la plupart des produits déconseillent l'allaitement pendant les 12 à 24 heures qui suivent l'administration d'anesthésiques intraveineux, la plupart de nos sources indiquent que leur passage dans le lait maternel est faible et que l'allaitement peut être repris dès que la mère est suffisamment consciente pour prendre elle-même son enfant au sein.

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central.
- Kétamine et eskétamine:
  - En cas d'utilisation concomitante de tramadol à fortes doses: risque de dépression respiratoire.
  - En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
  - En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
  - La kétamine et l'eskétamine sont des substrats du CYP2B6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Propofol:
  - Risque accru de torsades de pointes en association avec d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
  - Le propofol est un substrat du CYP2B6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Thiopental:
  - En cas d'utilisation concomitante avec des antidépresseurs tricycliques: risque accru d'hypotension et

d'arythmies.
- Risque accru d'hypotension en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hypotension, par exemple: IECA et sartans, antipsychotiques phénothiazinidiques, diurétiques, méthyldopa, moxonidine, dérivés nitrés, antihypertenseurs vasodilatateurs et les alpha-bloquants.

18.1.2. Opioïdes utilisés dans le cadre de l'anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation et les posologies ne sont donc pas mentionnés.
- L'alfentanil, le fentanyl, le rémifentanil et le sufentanil sont des opioïdes utilisés en intraveineux dans le cadre de l'anesthésie, et sont donc abordés ici. Les opioïdes utilisés dans la prise en charge des douleurs (y compris le fentanyl par voie transdermique et le sufentanil par voie sublinguale), sont abordés dans le chapitre *8.3.*; parmi les médicaments cités dans ce chapitre, seul le piritramide a également pour indication le soulagement de la douleur pendant l'anesthésie.

Effets indésirables

- Vertiges, sédation.
- Nausées, vomissements.
- Bradycardie ou tachycardie, arythmie; hypotension ou hypertension.
- Dépression respiratoire, apnée.
- Contractions musculaires, frissons, rigidité musculaire.
- Prurit.
- Rare: réactions anaphylactiques, arrêt cardiaque, arrêt respiratoire.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité des opioïdes utilisés dans le cadre de l'anesthésie pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Leur utilisation peu avant ou pendant l'accouchement expose le nouveau-né à un risque de somnolence et de dépression respiratoire.
- Le profil de sécurité des opioïdes utilisés dans le cadre de l'anesthésie pendant l'allaitement est peu documenté. Selon la plupart des sources, l'utilisation à court terme d'opioïdes par la mère n'entraîne pas d'effets indésirables chez l'enfant, mais il faut rester attentif à l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant. Pour des raisons de sécurité, la plupart des RCP déconseillent toutefois l'allaitement dans les 24 heures qui suivent l'administration d'opioïdes dans le cadre d'une anesthésie.

Interactions

- Risque accru de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.
- Risque accru de sédation et de dépression respiratoire en cas d'utilisation concomitante avec la gabapentine ou la prégabaline.
- Fentanyl: syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres substances à effet sérotoninergique (en particulier les IMAO ou les ISRS) (*voir Intro.6.2.4.*).
- L'alfentanil et le fentanyl sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'alfentanil et le fentanyl sont en outre des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

18.1.3. Curares (paralysants neuromusculaires)

Les curares empêchent la transmission des impulsions nerveuses motrices aux muscles squelettiques (bloc neuromusculaire), ce qui provoque une relaxation musculaire. Il existe deux types de curares: les curares

dépolarisants (suxaméthonium) et les curares non dépolarisants (atracurium, cisatracurium, mivacurium, rocuronium). Le suxaméthonium, un bloqueur neuromusculaire dépolarisant, agit plus rapidement que les bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants, mais son action est plus brève.
Le mivacurium n'est plus commercialisé depuis novembre 2025.

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, et les posologies ne sont donc pas mentionnés.
- Les curares non dépolarisants sont utilisés *off-label* dans le cadre de l'euthanasie (voir le guide *Pallialine*). Ils sont associés au thiopental (ou propofol) et éventuellement au midazolam en prémédication.

Indications (synthèse du RCP)

- Relaxation musculaire dans le cadre d'une anesthésie.

Effets indésirables

- Hypotension, bradycardie.
- Érythème.
- Très rare: réaction anaphylactique, arrêt cardiaque.
- Suxaméthonium: aussi rigidité musculaire, augmentation de la pression intraoculaire et intracrânienne.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces médicaments pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Le passage transplacentaire étant probablement limité, ces médicaments peuvent être utilisés, à la posologie la plus faible possible, pendant la grossesse. L'utilisation du suxaméthonium et du rocuronium est probablement sûre pendant la grossesse selon nos sources.
- La sécurité d'emploi de ces médicaments pendant l'allaitement est peu documentée. Leur demi-vie étant courte et leur passage dans le lait maternel étant probablement négligeable, ils sont considérés comme sûrs pendant l'allaitement. Selon la plupart des sources, l'allaitement peut être repris dès que la mère est à nouveau consciente et capable d'allaiter. Pour des raisons de sécurité, certaines sources recommandent un intervalle de 3 heures entre la dernière dose et la reprise de l'allaitement.

Interactions

- Curares non dépolarisants:
  - La néostigmine, un inhibiteur des cholinestérases, peut neutraliser le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium ou le rocuronium. Le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium est également neutralisé par le sugammadex (*voir 18.1.4.*).
  - Le bloc neuromusculaire peut être plus court et moins profond que prévu chez les patients traités par des inhibiteurs des cholinestérases (pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ou de la myasthénie grave).
  - Le bloc neuromusculaire peut être renforcé ou prolongé par les antibiotiques (surtout les aminoglycosides), les antiarythmiques, les diurétiques (p.ex. le furosémide), le lithium et les préparations à base de magnésium.
- Curares dépolarisants (suxaméthonium):
  - Les inhibiteurs des cholinestérases ne neutralisent pas le bloc neuromusculaire, voire même le prolongent.
  - Autres médicaments susceptibles de prolonger le bloc neuromusculaire: antibiotiques (surtout aminoglycosides), lithium, estrogènes et contraceptifs contenant des estrogènes.

Précautions particulières

- Chez les patients atteints de myasthénie grave, l'effet des curares peut être plus prononcé et de durée

imprévisible.

- Les curares (même en cas d'euthanasie) ne peuvent être administrés qu'aux patients sous sédation profonde car ils paralysent les muscles mais n'ont aucune influence sur la conscience.
- Un risque accru de réaction anaphylactique aux anesthésiques curarisants en cas d'exposition préalable à la pholcodine n'est pas exclu. Cette réaction peut se manifester jusqu'à 12 mois après la prise de pholcodine. La prudence est conseillée en cas d'intervention chirurgicale impliquant l'usage d'un anesthésique au curare [*voir Folia d'août 2022 et Folia de novembre 2022*]. L'autorisation de la pholcodine, utilisée comme antitussif (notamment dans des sirops antitussifs préparés en magistrale) a été radiée en mars 2023 et depuis juillet 2023, aucun médicament à base de pholcodine ne peut être délivré en Belgique.

18.1.4. Antagonistes des curares

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- Le sugammadex neutralise le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium.
- La néostigmine, un inhibiteur des cholinestérases, neutralise le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium ou le rocuronium. La néostigmine ayant des effets muscariniques importants, elle doit être associée à un anticholinergique (tel que l'atropine ou le glycopyrronium). En Belgique, la néostigmine n'est actuellement disponible que sous forme d'association fixe avec le glycopyrronium. La monopréparation est toutefois encore utilisée, importée de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Le passage transplacentaire du sugammadex est probablement minime (masse moléculaire élevée).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations). Il est peu probable que le sugammadex passe dans le lait maternel (masse moléculaire élevée). Selon le RCP, aucun effet n'est attendu chez le nourrisson après l'administration d'une dose unique à une femme qui allaite.

Interactions

- Le sugammadex peut diminuer l'effet des contraceptifs oraux. Des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires pour assurer une contraception efficace (voir RCP).

18.1.5. Sédatifs utilisés en anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation et les posologies ne sont donc pas mentionnés.
- Le rémimazolam est une benzodiazépine administrée par voie intraveineuse ayant pour seule indication la sédation en anesthésie. Le midazolam ainsi que d'autres benzodiazépines (diazépam et lorazépam, *voir 10.1.1.*) administrés par voie parentérale sont également disponibles dans cette indication.
- Le midazolam et le diazépam, administrés par voie parentérale, ont également pour indication la sédation en unité de soins intensifs.
- Le midazolam par voie parentérale peut être utilisé *off-label* pour la sédation palliative (voir *Palliaguide*). Il s'agit du sédatif le plus étudié dans le cadre de la sédation palliative.[7,8] Il peut également être envisagé

en *off-label* dans certains cas en prémédication dans le cadre de l'euthanasie (voir *guide Pallialine*).

- Le midazolam est également disponible sous forme orale pour réduire l'anxiété, la détresse et l'agitation chez les enfants avant une procédure thérapeutique ou diagnostique. La forme buccale du midazolam utilisée dans le traitement des crises convulsives prolongées est abordée au *point 10.1.1.*.
- La clonidine (*voir 1.1.2.*) et la dexmédétomidine, des α2-agonistes, sont également utilisés comme sédatifs en anesthésie, mais seule la dexmédétomidine a cette indication dans le RCP; l'utilisation de la clonidine dans cette indication est une utilisation *off-label*.

Indications (synthèse du RCP)

- Sédation procédurale de patients non intubés avant et pendant des procédures diagnostiques ou thérapeutiques avec ou sans anesthésie locale.
- Dexmédétomidine: aussi sédation en unité de soins intensifs.
- Midazolam: aussi sédation avant et pendant l'anesthésie générale et sédation en unité de soins intensifs.

Effets indésirables

- Hypotension, bradycardie; avec la dexmédétomidine aussi hypertension, tachycardie.
- Dépression respiratoire.
- Nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.
- Agitation.
- Midazolam et remimazolam: aussi céphalées et vertiges.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). Dans quelques études, l'exposition à des benzodiazépines au cours du premier et deuxième trimestre est associée à un risque d'accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque. En cas d'utilisation en fin de grossesse: risque de dépression respiratoire, syndrome d'imprégnation ou *floppy infant syndrome* (y compris hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, troubles de la succion) et symptômes de sevrage chez le nouveau-né (y compris irritabilité, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la dexmédétomidine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Les données d'utilisation des benzodiazépines à courte durée d'action telles que le midazolam et le rémimazolam (beaucoup moins documenté) pendant l'allaitement sont rassurantes. Le RCP de ces deux produits recommande toutefois de ne reprendre l'allaitement que 24 heures après l'administration. Il faut rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (notamment sédation, difficultés pour téter).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la dexmédétomidine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central.
- Le midazolam est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

18.1.6. Anticholinergiques utilisés en anesthésie

Positionnement

- Ces médicaments sont principalement utilisés en milieu hospitalier. Les modes d'utilisation, les posologies et les effets indésirables ne sont donc pas mentionnés.
- L'atropine (*voir 1.8.4.1.*), la scopolamine (syn. hyoscine) et le glycopyrronium sont utilisés en prémédication lors de l'anesthésie.
- L'atropine et le glycopyrronium sont aussi utilisés pour contrecarrer les effets indésirables cholinergiques des antagonistes des curares.
- Le glycopyrronium (*off-label*) et la scopolamine sont également administrés, dans le cadre des soins palliatifs, pour la prévention et la prise en charge des râles agoniques (syn. râles de fin de vie) (voir *Palliaguide.be*).[9 10]

Indications (synthèse du RCP)

- Prémédication en anesthésie.
- Atropine et glycopyrronium: aussi utilisés pour contrecarrer les effets indésirables cholinergiques des antagonistes des curares.
- Scopolamine: aussi râles agoniques.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association avec d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

18.1.7. Médicaments de l'hyperthermie maligne

Le dantrolène est un myorelaxant utilisé en injection dans le traitement de l'hyperthermie maligne liée à l'anesthésie.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperthermie maligne liée à l'anesthésie.

Effets indésirables

- Sédation, diarrhée, nausées, faiblesse musculaire, troubles hépatiques graves pouvant se manifester tardivement (observé en cas de traitement oral chronique dans la spasticité musculaire).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: risque d'atonie utérine et d'hypotonie du nouveau-né.
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement. Le dantrolène est excrété dans le lait maternel.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque d'hyperkaliémie et d'insuffisance cardiaque en cas d'administration concomitante d'antagonistes du calcium.

Précautions particulières

- Risque de déficience auditive transitoire en cas d'utilisation de doses élevées.

18.2. Anesthésie locale

Les anesthésiques locaux sont des esters (benzocaïne, chloroprocaïne, oxybuprocaïne, procaïne, proxymétacaïne, tétracaïne) ou des amides (articaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Certains sont uniquement destinés à un usage dentaire. Les anesthésiques locaux à usage otique ou oropharyngé sont mentionnés dans les chapitres correspondants (*voir 17.1. et 17.4.*). Les anesthésiques locaux à usage ophtalmique sont repris en *16.5.*.
La benzocaïne n'est plus commercialisée depuis janvier 2026.

Positionnement

- Plusieurs solutions anesthésiques locales contiennent de l'adrénaline (épinéphrine), qui est utilisée pour son effet vasoconstricteur et permet de ralentir la résorption au niveau du site d'injection et de prolonger ainsi la durée de l'anesthésie locale. Les solutions anesthésiques locales peuvent aussi contenir un agent conservateur.
- L'utilisation d'anesthésiques locaux fait partie des mesures recommandées dans la prise en charge des fissures anales (*voir 3.8.2.*).[11 12]
- Selon le RCP, les préparations contenant des anesthésiques locaux pour application cutanée ont comme indications l'anesthésie de surface avant une chirurgie cutanée superficielle ou une ponction ou sont utilisées pour soulager les douleurs neuropathiques suite à un zona.[13 14]
- Selon le RCP, l'articaïne a comme indication l'anesthésie locale en dentisterie. Elle a une bonne pénétration osseuse et une courte demi-vie.[15]

Contre-indications

- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline sont contre-indiquées pour l'anesthésie des organes à circulation terminale (doigts, orteils, nez, oreilles, pénis), vu le risque de nécrose.

Effets indésirables

- Réactions allergiques avec les esters (et rarement avec les amides): surtout des réactions locales; les réactions anaphylactiques sont rares. L'hypersensibilité croisée est importante parmi les esters, mais elle est rare entre les esters et les amides.
- Réactions (pseudo)allergiques avec les agents conservateurs tels que les parabènes et les bisulfites.
- Toxicité au niveau du système nerveux central (agitation, anxiété, tremblements, convulsions) et du système cardiovasculaire (collapsus cardio-vasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque): en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire. L'utilisation topique sur la peau ou les muqueuses peut aussi exposer à un risque de surdosage.
- Articaïne: neurotoxicité un peu plus fréquente, probablement due aux concentrations plus élevées qui sont utilisées.
- Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux.
- Préparations contenant de l'adrénaline: aussi hypertension, arythmies et angor, surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire.
- Prilocaïne et benzocaïne: aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et en cas de surdosage (application étendue ou de grandes quantités, temps d'application excessif).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, notamment la bradycardie, lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux pendant l'accouchement, comme lors d'une anesthésie péridurale. Une méthémoglobinémie fœtale a été signalée avec des doses élevées de prilocaïne.
- Allaitement: la plupart des anesthésiques locaux peuvent être utilisés sans objection pendant l'allaitement: la lidocaïne, la (lévo)bupivacaïne, l'articaïne et la ropivacaïne sont probablement compatibles avec l'allaitement; les autres médicaments sont moins bien documentés.

Interactions

- La ropivacaïne et la lidocaïne sont des substrats du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). La lévobupivacaïne et la lidocaïne sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'arythmies, d'ischémie coronarienne, d'hypertension artérielle et d'hyperthyroïdie, et chez les patients traités par un inhibiteur des MAO.
- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être conservées entre 2 et 8°C, les préparations sans adrénaline peuvent être conservées à température ambiante.
- Anesthésiques locaux injectables: utiliser avec prudence chez les patients épileptiques, chez ceux souffrant de troubles cardiaques ou de troubles respiratoires.
- Anesthésiques locaux cutanés: éviter le contact avec les yeux. La quantité de produit à utiliser varie selon l'indication, le site d'application et l'âge; il est recommandé de lire attentivement le RCP.
- Lidocaïne: l'administration locale au niveau de la région anale peut donner une absorption rectale qui contourne partiellement l'effet de "premier passage" et, selon l'état des muqueuses, la lidocaïne peut être absorbée au niveau systémique. Les patients doivent être informés de respecter strictement la posologie recommandée.
- Lidocaïne buccopharyngée: une anesthésie de la langue ou de la sphère bucco-pharyngée expose à un risque de fausses déglutitions et de morsures. Il est prudent de n'appliquer la solution que sur les lésions douloureuses ou bien d'éviter de manger ou de boire tant que l'effet anesthésiant persiste.
- Certains emplâtres contiennent de l'aluminium ou du fer (mentionné au niveau des spécialités). En cas d'IRM, de tels emplâtres doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].

Liste des références

1. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893
2. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011612.pub3
3. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs (consulté le 2024-02-08)
4. **Abbar Mocrane ; Demattei Christophe ; El-Hage Wissam ; Llorca Pierre-Michel ; Samalin Ludovic ; Demaricourt Pierre ; Gaillard Raphael ; Courtet Philippe ; Vaiva Guillaume ; Gorwood Philip ; Fabbro Pascale ; Jollant Fabrice**, *Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-067194.full.pdf

5. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach (consulté le 2024-02-06)
6. **Dynamed**, *Thiopental>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/thiopental#GUID-4F236294-9A1E-4243-B00A-88F732B1A159 (consulté le 2023-11-14)
7. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2025-10-23)
8. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
9. **Dynamed**, *Palliative Care the Last Hours and Days of Life>Symptom Management in the Last Hours and Days of Life>Management of Noisy Respiratory Secretions*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/palliative-care-the-last-hours-and-days-of-life#GUID-A1BCB280-1118-4523-ABCC-13C5B3A1B87A (consulté le 2023-11-16)
10. **van Esch Harriëtte J. ; van Zuylen Lia ; Geijteman Eric C. T. ; Oomen-de Hoop Esther ; Huisman Bregje A. A. ; Noordzij-Nooteboom Heike S. ; Boogaard Renske ; van der Heide Agnes ; van der Rijt Carin C. D.**, *Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2021, https://doi.org/10.1001/jama.2021.14785|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2784661/jama_van_esch_2021_oi_210093_1633385134.18283.pdf
11. **BMJ Best Practice**, *Anal fissure*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/563/treatment-algorithm?q=Anal%20fissure&c=suggested (consulté le 2023-12-22)
12. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Rectaal bloedverlies*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rectaal-bloedverlies (consulté le 2024-05-01)
13. **Dynamed**, *Use of Topical Anesthetics in Children*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/use-of-topical-anesthetics-in-children#GUID-B149F802-D27B-43C6-A4A6-DAD99BE7D508 (consulté le 2023-11-14)
14. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (consulté le 2023-11-14)
15. **Dynamed**, *Articaine/Epinephrine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/articaine-epinephrine (consulté le 2023-11-14)

19. Agents de diagnostic

19.1. Agents de radiodiagnostic
19.2. Agents de diagnostic par résonance magnétique
19.3. Tuberculine
19.4. Autres agents de diagnostic

- Pour les agents de diagnostic utilisés en endocrinologie (hormones et polypeptides d'origine hypothalamo-hypophysaire), *voir 5.3. et 5.6.*.
- Pour les agents de diagnostic utilisés en dermatologie (tests cutanés), *voir 12.4.4.*.
- Pour les agents de diagnostic utilisés en ophtalmologie, *voir 16.3.*, *16.5. et 16.7.*.

19.1. Agents de radiodiagnostic

Les agents de radiodiagnostic ont pour objectif d'augmenter le contraste des tissus, des organes ou des structures dans lesquels ils sont introduits ou absorbés. Cela peut se faire en augmentant l'absorption des rayons X (produits iodés et sulfate de baryum) ou en raccourcissant le temps de relaxation T1 des protons (dérivés du gadolinium), ce qui permet de mieux visualiser certaines structures. Les agents de radiodiagnostic les plus couramment utilisés sont les produits iodés et le baryum.

19.1.1. Produits iodés

La radiodensité des produits iodés dépend de la concentration en iode, tandis que les effets indésirables dépendent largement de l'osmolalité de la solution.
La répartition dans l'organisme dépend des propriétés pharmacocinétiques et physiques du produit de contraste. Les préparations peuvent être ioniques ou non ioniques.
Les dimères non ioniques ont le meilleur rapport radiodensité/osmolalité, mais leur viscosité les rend plus difficiles à utiliser et peut affecter la distribution dans le corps.
Les produits de contraste iodés sont subdivisés comme suit:

- esters iodés pour lymphographie et hystérosalpingographie,
- préparations de haute osmolalité (monomères ioniques),
- préparations de faible osmolalité ou d'iso-osmolalité (monomères non ioniques et dimères non ioniques).

Contre-indications

- Iode, ioméprol: hyperthyroïdie sévère.
- Iode: bronchopathie, shunt gauche-droite, maladie pulmonaire grave.
- Ioxitalamate: suspicion de fistule broncho-œsophagienne ou risque d'aspiration, déshydratation (en particulier chez le nouveau-né).
- Iobitridol: hystérosalpingographie en cas de grossesse.
- Iodixanol: décompensation d'insuffisance cardiaque.
- Iohexol, iobitridol, ioxitalamate et iodixanol : thyrotoxicose manifeste.

Effets indésirables

- Réactions aiguës (survenant dans l'heure suivant l'injection):
  - Réactions légères: démangeaisons, urticaire, érythème, nausées ou vomissements, sensation de chaleur, anxiété.
  - Réactions modérées: urticaire prononcée, bronchospasme léger, œdème facial ou laryngé, malaise vagal.
  - Réactions sévères: instabilité hémodynamique (e.a. hypotension, hypertension), arrêt respiratoire, arrêt cardiaque, arythmie, convulsions.

- Réactions tardives (survenant entre 1 heure et 1 semaine suivant l'injection):
  - Réactions cutanées (pseudo) allergiques: celles-ci peuvent apparaître jusqu'à 48 heures après l'administration. Les réactions peuvent réapparaître en cas de réexposition au même produit ou à un autre produit de contraste iodé.
  - Très rarement: nausées, vomissements, maux de tête, douleurs musculo-squelettiques, fièvre.
- Réactions très tardives : hypo- ou hyperthyroïdie, surtout chez les patients qui ont déjà des troubles thyroïdiens.
- Néphrotoxicité (en particulier chez les patients à risque, p. ex. les patients dont la fonction rénale est réduite ou les personnes âgées, et en cas d'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques). Le risque est moindre avec les substances de faible osmolalité.
- Extravasation du produit de contraste : en cas d'administration intraveineuse rapide, de veines fragiles, de site d'injection atypique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Les produits de contraste ne peuvent être utilisés que dans des situations bien précises. Les données limitées d'utilisation pendant la grossesse sont toutefois rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Iopromide: en cas d'exposition durant la grossesse, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne de l'enfant (RCP).
- Allaitement:
  - Produits de haute osmolarité, ioversol et iobitridol: interrompre l'allaitement pendant 24 heures (RCP).
  - Autres produits de faible osmolarité (ioméprol, iohexol, iopromide et iodixanol): l'allaitement peut être poursuivi.

Interactions

- Risque accru d'acidose lactique provoquée par la metformine.
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Une hydratation supplémentaire diminue le risque d'insuffisance rénale due aux produits de contraste chez les personnes à risque.
- Lorsque l'utilisation d'un produit de contraste iodé s'impose chez un patient présentant une (pseudo)allergie connue ou suspectée à ce type de produit, des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques sont administrés en prémédication, une pratique dont l'efficacité reste incertaine.[1]
- Prise de **metformine**: l'administration concomitante de produits de contraste iodés provoque un risque de néphropathie pouvant mener à une acidose lactique par accumulation de la metformine. Les sources ne sont pas univoques quant à un seuil d'eGFR en deça duquel il convient de suspendre la prise de la metformine lors d'un examen avec produit de contraste iodé. Certains RCPs proposent un arrêt d'office. D'autres RCPs et sources limitent l'arrêt aux patients dont l'eGFR est < 30mL/min/1,73m^2 ou < 60mL/min/1,73m^2 selon le produit de contraste iodé et la voie d'administration choisis.[2,3] Un contrôle de la fonction rénale est avisé avant la reprise du traitement par metformine (RCP).
- Pour la plupart des préparations à base d'iode, des précautions particulières doivent être prises chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir RCP).

19.1.1.1. Esters iodés pour lymphographie et hystérosalpingographie

19.1.1.2. Haute osmolalité (monomères ioniques)

19.1.1.3. Faible osmolalité

19.1.2. Sulfate de baryum

Contre-indications

- (Suspicion de) perforation ou occlusion au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Entérocolite nécrosante.
- (Suspicion de) péritonite ou fistule dans le tube digestif.
- Mégacôlon ou mégacôlon toxique.
- Ischémie de la paroi intestinale.
- Lâchage de sutures post-opératoires.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du sulfate de baryum pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- L'allaitement est possible en cas de traitement par sulfate de baryum.

19.2. Dérivés du gadolinium dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Positionnement

- Les dérivés du gadolinium sont des chélates de gadolinium à distribution extracellulaire qui provoquent un raccourcissement de la relaxation T1, ce qui donne un contraste positif sur les images pondérées en T1. Les dérivés du gadolinium sont éliminés par les reins; l'acide gadobénique (sel de diméglumine) et l'acide gadoxétique (sel disodique) en partie aussi par le foie.

Effets indésirables

- Nausées, céphalées et éruption cutanée: rare.
- Fibrose systémique néphrogénique avec atteinte organique et lésions cutanées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.
- Réactions d'hypersensibilité avec choc anaphylactique pouvant mettre la vie en danger.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux produits de contraste iodés n'ont pas un risque accru d'effets indésirables.
- Pour certains dérivés du gadolinium, il existe un risque de dépôt du gadolinium au niveau du cerveau, sans preuve d'effets indésirables neurologiques.[4]

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les dérivés du gadolinium ne peuvent être utilisés que dans des situations bien précises. Les données limitées d'utilisation pendant la grossesse sont toutefois rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement: il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 3 à 4 heures après l'injection. D'après nos sources, il n'y a aucun indice d'effet néfaste chez l'enfant.

Précautions particulières

- Pour la plupart de ces médicaments, des précautions particulières doivent être prises chez les patients

dont la fonction rénale est altérée (voir RCP).

19.3. Diagnostic de la tuberculose

Positionnement

- La tuberculine est utilisée pour le diagnostic de la tuberculose: le test cutané tuberculinique (TCT, aussi appelé intradermo-réaction ou test de Mantoux).
- Les protéines recombinantes de *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10 sont également utilisées pour le diagnostic de la tuberculose et doivent être administrées selon la technique de « Mantoux ».
- Pour plus d'informations sur le diagnostic de la tuberculose, voir *fares.be*.
- Tuberculine:
  - Une vaccination préalable par le BCG ou une infection récente due à l'exposition à une mycobactérie non tuberculeuse peut entraîner une sensibilité croisée ainsi qu'une réaction faussement positive au test de Mantoux.
  - L'activité de la tuberculine purifiée est exprimée ici en unités-tuberculine (TU).
  - L'injection doit être strictement intradermique (dans le tiers médian de l'avant-bras) en raison du risque d'ulcération.
- Protéines recombinantes de *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10:
  - Voir *Nouveautés médicaments mai 2026*.
  - L'injection doit être strictement intradermique (dans le tiers médian de l'avant-bras).
  - Une vaccination préalable par le BCG n'influence pas le résultat du test.
  - Il y a un risque de test faussement positif si le test est répété dans les 6 semaines.
- D'après les études, le test cutané avec protéines recombinantes de *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10 est moins sensible que le test cutané tuberculinique mais présente une spécificité plus élevée chez les personnes précédemment vaccinées avec le BCG.
- Le BCG est aussi utilisé en immunothérapie dans le cancer vésical, *voir 13.3.4.*.

Contre-indications

- Antécédent de réaction locale sévère à la tuberculine.

Effets indésirables

- Douleur, démangeaison ou irritation au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- La tuberculine et les protéines recombinantes de *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10 peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement selon nos sources.

19.4. Agents de diagnostic divers

Positionnement

- Selon les différents RCPs:
  - L'acide 5-aminolévulinique a comme but la visualisation des tissus malins lors de l'ablation chirurgicale de gliomes malins.
  - L'hexyl aminolévulinate (instillation intravésicale) a comme but le diagnostic cystoscopique du cancer vésical.
  - Le carmin d'indigo (indigotine) a comme but la détection peropératoire des lésions urétérales suspectées au cours d'une chirurgie abdomino-pelvienne.
  - Le vert d'indocyanine est utilisé pour certains examens angiographiques.
  - Le bleu patenté a comme but la visualisation de vaisseaux lymphatiques superficiels.

- Le perflutrène permet une meilleure visualisation de la cinétique pariétale en échographie.[5]
- Le régadénoson est un vasodilatateur coronarien sélectif provoquant un stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique et de l'angiographie coronaire invasive.[6]
- L'hexafluorure de soufre, en échographie, améliore l'échogénicité du sang et des fluides urinaires.[7]

Contre-indications

- Le vert d'indocyanine: hypersensibilité à l'iode, hyperthyroïdie.
- Le carmin d'indigo: hypersensibilité à la substance active ou aux colorants, décompensation cardiaque, instabilité hémodynamique.
- Perflutrène: hypertension artérielle pulmonaire.
- Régadénoson: arythmies, angine instable, hypotension sévère, décompensation cardiaque.
- Hexafluorure de soufre: porteurs d'un shunt droit-gauche, hypertension artérielle pulmonaire sévère, hypertension non contrôlée, détresse respiratoire.

Effets indésirables

- Acide 5-aminolévulinique: hypotension, nausées, photosensibilité, photodermatoses.
- Hexyl aminolévulinate: spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie et fièvre.
- Carmin d'indigo: réactions allergiques, bradycardie, élévation transitoire de la pression artérielle.
- Vert d'indocyanine: nausées, réactions allergiques et, rarement, spasmes coronariens.
- Bleu patenté: urticaire et choc anaphylactique.
- Perflutrène: dysgueusie, céphalées, rougeur de la face, bouffées de chaleur, nausées.
- Régadénoson: dyspnée, céphalées, bouffées de chaleur, douleur thoracique, modifications du segment ST, troubles gastro-intestinaux, vertiges. Rarement effets cardiaques sévères (troubles du rythme, infarctus du myocarde).
- Hexafluorure de soufre: réactions allergiques et effets indésirables cardiaques graves.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: ces produits sont déconseillés pendant la grossesse.
- Allaitement: il est recommandé d'interrompre l'allaitement jusqu'à 24 heures après l'administration.

Liste des références

1. **Torres MJ. ; Trautmann A. ; Böhm I. ; Scherer K. ; Barbaud A. ; Bavbek S. ; Bonadonna P. ; Cernadas JR. ; Chiriac AM. ; Gaeta F.**, *Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity.*, 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170954/
2. **European Society of Urogenital Radiology**, *Contrast Media Safety Committee (ESUR Guidelines 2025)*, https://www.esur.org/esur-guidelines-2025/ (consulté le 2025-11)
3. **Stockley Drug Interactions**, *Metformin + Iodinated contrast media* (consulté le 2026-02-10)
4. **van der Molen AJ. ; Quattrocchi CC. ; Mallio CA. ; Dekkers IA.**, *Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward*, 2023, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10791848/pdf/330_2023_Article_10281.pdf
5. **Dynamed**, *Transthoracic Echocardiography (TTE)>Contrast Echocardiography*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/evaluation/transthoracic-echocardiography-tte#GUID-7D4CB774-E02C-428E-9597-44C9A76F2165 (consulté le 2024-06-25)
6. **Dynamed**, *Cardiac Stress Testing>Overview and Recommendations>Background*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/evaluation/cardiac-stress-testing (consulté le 2024-06-25)
7. **Dynamed**, *Sulfur Hexafluoride Lipid Type A Microspheres>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/sulfur-hexafluoride-lipid-type-a-microspheres (consulté le 2024-06-25)

20. Médicaments divers

20.1. Antidotes et chélateurs
20.2. Maladies métaboliques congénitales et maladies rares
20.3. Autres maladies orphelines
20.4. Médicaments homéopathiques

20.1. Antidotes et chélateurs

- Pour la prise en charge générale des intoxications, *voir Intro.7.1.*
- A l'exception du glucose ou du glucagon administrés en cas d'hypoglycémie provoquée par des hypoglycémiants, les antidotes plus spécifiques ne sont généralement pas appropriés pour un usage en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. La composition de cette liste sera établie sur base d'ouvrages classiques en toxicologie clinique et de préférence en concertation avec le Centre Antipoisons.
- Seuls les antidotes enregistrés comme médicaments sont mentionnés ici. Il existe en outre des antidotes qui sont disponibles auprès du Centre Antipoisons ou qui sont importés de l'étranger [*voir Intro.2.11.15.*]. Pour toute information, vous pouvez vous adresser au Centre Antipoisons (**tél. 070 245 245** ou *www.centreantipoisons.be*).

20.1.1. Antidotes en cas d'intoxication médicamenteuse

20.1.1.1. Anticorps antidigoxine en cas d'intoxication digitalique

Positionnement

- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, des anticorps antidigoxine sont utilisés.[1] Il n'existe pas de spécialité enregistrée en Belgique. La spécialité Digifab® est disponible via le Centre Antipoisons.

20.1.1.2. Protamine comme antidote de l'héparine

Positionnement

- La protamine est l'antidote des héparines (*voir 2.1.2.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'un surdosage ou d'une hémorragie lors d'un traitement par héparine ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
- Inactivation des effets anticoagulants de l'héparine ou des HBPM avant une intervention chirurgicale d'urgence ou lors d'une opération de pontage coronarien.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Hypotension et bradycardie.

Précautions particulières

- La durée d'action de l'héparine étant plus longue que celle de la protamine, une seconde injection de protamine est souvent nécessaire.
- Pour les héparines de bas poids moléculaire, la neutralisation par la protamine est incomplète.

Posologie

- 1.400 UI de protamine neutralisent environ 1.400 UI d'héparine ou 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire. Le temps écoulé depuis l'administration de l'héparine doit aussi être pris en compte. Une seconde injection de protamine est souvent nécessaire.

20.1.1.3. Vitamine K comme antidote des antagonistes de la vitamine K

Positionnement

- La vitamine K (phytoménadione = vitamine K_1) peut être utilisée par voie orale ou en injection intraveineuse lente en cas de surdosage des antagonistes de la vitamine K (*voir 2.1.2.1.1.*); il est souvent nécessaire de répéter l'administration de vitamine K. La vitamine K agit en plusieurs heures.
- Des complexes de facteurs de coagulation ont une place en cas de surdosage d'antagoniste de la vitamine K avec saignement important (*voir 2.2.1.*).[2]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'un surdosage d'antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Lorsqu'elle est utilisée comme antidote, la vitamine K ne doit pas être administrée par voie intramusculaire car la voie d'administration IM présente des caractéristiques de dépôt et une libération continue de vitamine K1 qui pourrait provoquer des difficultés lors du rétablissement d'un traitement anticoagulant. De plus, les injections IM chez les patients sous anticoagulant risquent d'entraîner la formation d'hématomes.

Posologie

- La dose de vitamine K dépend du produit utilisé, de la sévérité de l'hémorragie et de l'INR du patient. Pour la posologie appropriée, voir la rubrique "Précautions particulières" dans *2.1.2.1.1.* et la rubrique "Posologie" dans *14.2.1.4.*.

20.1.1.4. Idarucizumab comme antidote du dabigatran

Positionnement

- L'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est un antidote spécifique du dabigatran (*voir 2.1.2.1.2.*). Les données concernant son efficacité et son innocuité sont limitées [*voir Folia de mai 2016*, *Folia de février 2018 et Folia d'août 2022*].

Indications (synthèse du RCP)

- Neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran chez l'adulte en cas d'hémorragie sévère ou d'intervention urgente.

20.1.1.5. Andexanet alfa comme antidote de l'apixaban et du rivaroxaban

Positionnement

- L'andexanet alfa, un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, est un antidote spécifique de l'apixaban et du rivaroxaban (*voir 2.1.2.1.2.*). Les données concernant son efficacité et son innocuité sont limitées (*voir Infos récentes octobre 2022*). Une étude réalisée en 2024 n'a pas montré de différences significatives en termes de critères d'évaluation neurologiques ou de mortalité, mais l'andexanet alfa était associé à un risque accru d'événements thromboemboliques, y compris d'AVC.[3] Ces données remettent en question le rapport bénéfice/risque.

Indications (synthèse du RCP)

- Neutralisation des effets anticoagulants de l'apixaban et du rivaroxaban en cas d'hémorragie incontrôlée ou mettant en jeu le pronostic vital du patient.

20.1.1.6. Glucagon et glucose en cas d'hypoglycémie

Positionnement

- En cas d'hypoglycémie chez un patient conscient, administrer 10 à 20 grammes de glucides à absorption rapide (par ex. 3 carrés de sucre, 5 comprimés de glucose, un demi-verre de soda ou de jus de fruit – pas de produit allégé) ; à répéter après 15 minutes si nécessaire.[4]
- En cas de conscience réduite, administrer 10 à 15 grammes de glucose hypertonique par voie intraveineuse ou administrer 1 mg de glucagon par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou nasale.[4] [5] À ces faibles doses, les effets indésirables observés sont des nausées et des vomissements.[5] L'avantage de la forme nasale est sa facilité d'utilisation. Elle peut être administrée à un patient inconscient et n'a pas besoin d'être inhalée après l'administration (*voir Folia de décembre 2020*).
- La durée d'action du glucagon est courte (40 minutes). La réapparition d'une hypoglycémie est possible, surtout avec les antidiabétiques à longue durée d'action comme certaines insulines et sulfamidés oraux.
- Le rôle du glucagon dans les hypoglycémies induites par des antidiabétiques plus récents n'est pas bien étudié. Il est préférable de consulter un diabétologue ou un médecin urgentiste.
- Le glucose par voie intraveineuse est surtout utile dans les hypoglycémies sévères, p.ex. en cas de coma, en raison de la rapidité de réponse. Des ampoules de 3 ou 5 g/10 ml sont souvent utilisées. En raison du caractère irritant d'une telle solution hypertonique sur les veines, certains médecins préfèrent utiliser des solutions moins concentrées: elles sont moins irritantes, mais il faut injecter un volume plus grand.
- Le glucagon sous forme injectable doit être conservé au réfrigérateur (RCP). Le glucagon injectable se conserve maximum 18 mois à une température ne dépassant pas 25° C (RCP). Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Le glucagon sous forme nasale n'a pas besoin d'être conservé au réfrigérateur (RCP).
- Lorsque l'hypoglycémie est corrigée et/ou lorsque le patient a repris conscience, lui donner encore un repas ou une collation à manger (riche en hydrates de carbone à résorption plus lente).[4]

Indications (synthèse du RCP)

- Glucagon: hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques.
- Glucose: hypoglycémie.

Contre-indications

- Glucagon: phéochromocytome.

Effets indésirables

- Glucagon: nausées, vomissements.
- Glucagon par voie nasale: aussi larmoiement, céphalées et irritation des voies respiratoires supérieures.
- Glucose hypertonique par voie IV: lésions tissulaires en cas d'extravasation.

Précautions particulières

- Glucagon par voie nasale: si la personne est inconsciente, elle doit être placée en position latérale de sécurité après l'administration.

20.1.1.7. Acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol

Indications (synthèse du RCP)

- N-acétylcystéine (*voir 4.2.2.1.*): intoxication au paracétamol.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques non IgE-médiées (p.ex. angiœdème, bronchospasme) en cas d'administration intraveineuse.

20.1.1.8. Naloxone en cas d'intoxication par les opioïdes

La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques (*voir aussi 8.4.*).

Positionnement

- Le CSS recommande que la naloxone soit disponible sur le marché belge et facilement accessible (notamment sous forme nasale). Cette forme a l'avantage d'être facile à utiliser mais n'est pas encore disponible sur le marché belge.

Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication aiguë aux opioïdes, pour combattre la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le coma.

Interactions

- La naloxone est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Effets indésirables

- Vertiges, céphalées, tremblements, nausées, tachycardie, hypo- ou hypertension; rarement: convulsions, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, réactions allergiques mais très rarement choc anaphylactique.

Précautions particulières

- Un blocage trop rapide des récepteurs aux opioïdes peut entraîner chez les patients intoxiqués ou les patients qui prennent des opioïdes de façon chronique des symptômes aigus de sevrage avec entre autres des nausées, des vomissements, de la sudation, des vertiges, une hyperventilation, une hypo- ou hypertension et des arythmies (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire). Il est dès lors important de titrer la naloxone.
- La durée d'action de la naloxone est significativement plus courte que celle des opioïdes; une surveillance rapprochée du patient est donc nécessaire et des administrations répétées ou une perfusion continue peuvent être nécessaires.

20.1.1.9. Flumazénil en cas d'intoxication aux benzodiazépines

Positionnement

- La place du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est limitée. Il est surtout utilisé après l'administration d'une benzodiazépine lors d'interventions chirurgicales mineures. Son utilisation en cas de surdosage d'une benzodiazépine est controversée, en raison de sa balance bénéfice risque négative chez la plupart des patients. Son utilisation doit se faire sous surveillance stricte.[6]

Indications (synthèse du RCP)

- Inversion des effets sédatifs induits par les benzodiazépines.

Contre-indications

- Patients souffrant d'épilepsie ou ayant des antécédents d'épilepsie.
- Patients traités de manière chronique par des benzodiazépines étant donné le risque de sevrage aigu avec convulsions.
- Patients auxquels une benzodiazépine a été administrée pour contrôler une situation pouvant mettre la vie en danger (p.ex contrôle de la pression intracrânienne ou état de mal épileptique).
- Utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*) ou des troubles du rythme cardiaque, entre autres des antidépresseurs tricycliques.

20.1.1.10. Bleu de méthylène en cas de méthémoglobinémie

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques (sauf chlorates).

Contre-indications

- Déficit en G6PD vu le risque d'hémolyse (*voir Intro.6.2.11.*).

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales, céphalées, vertiges, tremblements, confusion, coloration bleu-vert des urines.

20.1.2. Antidotes en cas d'intoxication non médicamenteuse

20.1.2.1. Hydroxocobalamine en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

- Des fortes doses d'hydroxocobalamine sont utilisées en cas d'intoxication par du cyanure ou des substances cyanogènes.[7]
- À faibles doses, l'hydroxocobalamine est également utilisée en cas de carence en vitamine B_{12} (*voir 14.2.2.5.*).[8]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques.

Interactions

- L'hydroxocobalamine ne doit pas être administrée simultanément par la même voie veineuse que le thiosulfate de sodium, un autre antidote des cyanures, en raison d'une incompatibilité chimique.

20.1.2.2. Thiosulfate de sodium en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

- Le thiosulfate de sodium est utilisé en cas d'intoxications par les cyanures.[9] Il est aussi indiqué, selon le RCP, en prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.

Indications (synthèse du RCP)

- Antidote dans le traitement des intoxications par les cyanures ainsi que par le nitroprussiate de sodium.
- Prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, arthralgies, crampes musculaires.
- Hypernatrémie et acidose, à haute dose.

Interactions

- Le thiosulfate de sodium ne doit pas être administré simultanément par la même voie intraveineuse que l'hydroxocobalamine, un autre antidote des cyanures, en raison d'une incompatibilité chimique.

20.1.2.3. Silibinine en cas d'intoxication par des amatoxines (amanite phalloïde)

Positionnement

- Il n'existe pas de traitement universellement accepté de l'intoxication par les hépatotoxines; l'objectif du traitement est d'assurer une protection hépatocellulaire et de faciliter l'excrétion des toxines.
- La silibinine a comme indication (RCP) la nécrose hépatique dans l'intoxication par l'amanite phalloïde (*Amanita phalloides*).[10]

Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication hépatique sévère par des champignons contenant des amatoxines.

20.1.2.4. Atropine en cas d'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides)

L'atropine contrecarre l'effet de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques centraux et périphériques avec peu d'effet sur les récepteurs nicotiniques. L'atropine est le prototype des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, gaz neurotoxiques).
- Intoxication par des médicaments bradycardisants.
- Pour les autres indications de l'atropine, *voir 1.8.4.1.*

20.1.2.5. Éthanol en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement

- L'éthanol est utilisé en cas d'intoxication au méthanol (alcool à brûler) ou à l'éthylène glycol (antigel par exemple; ne figure pas comme indication dans le RCP). Parfois, le fomépizole est aussi utilisé en cas d'intoxication au méthanol (*voir 20.1.2.6.*).[11]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'intoxication au méthanol.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas utiliser l'éthanol et le fomépizole ensemble en raison d'une diminution du taux d'élimination de ces deux substances.

20.1.2.6. Fomépizole en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement

- Le fomépizole est utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (p.ex. antigel pour automobiles) ou au méthanol. Parfois, l'éthanol est également utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (*voir 20.1.2.5.*).[11]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des intoxications aigues par l'éthylène glycol.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Somnolence, céphalées, agitation, sensation d'ivresse, nausées.

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas utiliser le fomépizole et l'éthanol ensemble en raison d'une diminution du taux d'élimination des deux substances.

20.1.3. Chélateurs

20.1.3.1. Chélateurs du potassium

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperkaliémie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications

- Polystyrène sulfonate calcium et polystyrène sulfonate sodium: maladie intestinale obstructive; nouveau-nés présentant une diminution de la motricité intestinale.
- Polystyrène sulfonate, calcium: aussi hyperparathyroïdie, myélome multiple, sarcoïdose, carcinome métastatique.

Effets indésirables

- Cyclosilicate de zirconium: risque d'hypokaliémie, œdème.
- Polystyrène sulfonate, calcium: risque d'hypercalcémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.
- Polystyrène sulfonate, sodium: risque d'hypernatrémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.
- Patiromère: troubles digestifs et hypomagnésémie.

20.1.3.2. Chélateurs du fer

Le déférasirox, la déféripronе et la déferoxamine forment avec les ions ferriques des chélates solubles.

Indications (synthèse du RCP)

- Déferoxamine: traitement des surcharges chroniques en fer, des intoxications aigues par le fer et des surcharges chroniques en aluminium.
- Déférasirox et la déféripronе: certaines maladies caractérisées par une accumulation de fer.

Contre-indications

- Déférasirox: insuffisance rénale (RCP).
- Déféripronе: antécédents d'agranulocytose ou de neutropénie.

Interactions

- Le déférasirox est un inhibiteur du CYP1A2 et du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Effets indésirables

- Déférasirox: insuffisance hépatique, hémorragies gastro-intestinales, calculs biliaires, tubulopathie rénale, augmentation de la créatininémie; un contrôle régulier de la fonction hépatique et rénale est recommandé.
- Défériprone: neutropénie et agranulocytose; un contrôle sanguin hebdomadaire est recommandé pendant la première année de traitement.
- Déferoxamine: réactions au niveau du site d'injection, rarement allergie.

20.1.3.3. Chélateurs du phosphate

L'association d'acétate de calcium + carbonate de magnésium n'est plus commercialisée depuis mars 2025.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Contre-indications

- Acétate de calcium: hypercalcémie, hypercalciurie.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: hémochromatose.
- Sévélamer: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Acétate de calcium: nausées, prurit, hypercalciurie.
- Lanthane: hypo- ou hypercalciurie, troubles gastro-intestinaux.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: troubles gastro-intestinaux, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Sévélamer: troubles gastro-intestinaux.

20.2. Maladies métaboliques congénitales et maladies rares

L'association de citrate de potassium et d'hydrogénocarbonate de potassium n'est plus commercialisée depuis juin 2025.

Positionnement

- Maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés
  - L'acide carglumique, un analogue du N-acétylglutamate, est utilisé dans le traitement de l'hyperammoniémie due entre autres au déficit en N-acétylglutamate synthétase.[12]
  - La bétaïne est utilisée comme adjuvant dans le traitement de l'homocystinurie d'origines diverses.[13]
  - L'éladocagène exuparvovec est une thérapie génique utilisée dans le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique associé à un phénotype sévère.
  - Le lumasiran est un petit acide ribonucléique interférant qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase qui intervient dans la production d'oxalate. Il est utilisé dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1.[14]
  - La mercaptamine (cystéamine) est utilisée pour le traitement de la cystinose. Elle favorise la dissolution des cristaux de cystine. Les formes orales sont utilisées pour la forme néphropathique alors que le collyre traite les dépôts cornéens.[15]
  - La nitisinone, un inhibiteur enzymatique, est utilisée dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type I (déficit en fumaryl acéto-acétase) et de l'alcaptonurie chez l'adulte.[16]
  - Le phénylbutyrate de sodium et le phénylbutyrate de glycérol réduisent les concentrations

plasmatiques en glutamine et en ammoniaque en cas de déficit enzymatique de la synthèse de l'urée.[17]
    - La saproptérine, une formulation synthétique de la tétrahydrobioptérine (BH4), est utilisée chez les adultes et les enfants atteints d'hyperphénylalaninémie due entre autres à une phénylcétonurie.[18]
- Maladies héréditaires du métabolisme des ions
    - Le burosumab, un anticorps monoclonal, est indiqué dans le traitement de certaines hypophosphatémies.[19]
    - L'association de citrate de potassium et d'hydrogénocarbonate de potassium à libération prolongée est utilisée dans le traitement de l'acidose tubulaire distale.[20]
    - La trientine est utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson (accumulation excessive de cuivre dans l'organisme). La trientine est un agent chélateur du cuivre augmentant son excrétion urinaire.[20]
    - Le zinc est utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson (accumulation excessive de cuivre dans l'organisme). Le zinc interfère avec l'absorption intestinale de cuivre.[20]
- Mucoviscidose
    - L'ivacaftor et le deutivacaftor potentialisent l'ouverture du canal CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliqué dans la production du mucus, et sont utilisés dans le traitement de la majorité des formes de mucoviscidose. Ils sont généralement associés à des correcteurs de protéine CFTR.
    - Le lumacaftor, le tézacaftor et le vanzacaftor sont des correcteurs qui augmentent la quantité de protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) amenée au niveau de la surface cellulaire. Ils sont utilisés en association avec l'ivacaftor ou le deutivacaftor dans la majorité des formes de mucoviscidose.
    - L'association ivacaftor + tézacaftor est plus efficace que l'ivacaftor en monothérapie et provoque moins d'effets indésirables que l'association ivacaftor + lumacaftor [*voir Folia de juillet 2020*, *Folia de mai 2021 et Folia d'août 2022*].
    - La triple association deutivacaftor + tezacaftor + vanzacaftor est non inférieure à la triple association ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor sur des critères pulmonaires à court terme [*voir Folia d'octobre 2026*]. Elle s'administre une seule fois par jour.
- Porphyries
    - Le givosiran, un ARN interférant avec la production des précurseurs de l'hème, est utilisé en prévention des crises de porphyrie hépatique.[21]
    - L'hémine, un dérivé du plasma humain, est utilisée dans le traitement des crises aiguës de porphyrie hépatique.[21]
- Amyotrophie spinale
    - Le nusinersen est un oligonucléotide antisens synthétique utilisé par voie intrathécale dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.[22]
    - Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) qui est utilisé dans certaines formes d'amyotrophie spinale 5q.[22]
    - L'onasemnogène abéparvovec est une thérapie génique qui délivre une copie de gène SMN1 en une administration unique, pour le traitement de certains patients atteints d'amyotrophie spinale 5q.[22]
- Amyloïdose héréditaire
    - L'acoramidis est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine qui ralentit la formation de dépôts amyloides dans le cœur. Il a pour indication la cardiomyopathie liée à l'amyloïdose à transthyrétine chez l'adulte.[23]
    - L'éplontersen est un oligonucléotide antisens, une séquence d'ARN qui bloque la production de transthyrétine défectueuse. Il a pour indication la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine chez l'adulte.[24]
    - Le patisiran est un petit acide ribonucléique interférent double brin qui entraîne une diminution du taux sérique de transthyrétine. Il est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.[23] Il a aussi pour indication le traitement de la

cardiomyopathie associée à l'amyloïdose héréditaire ou sauvage liée à la transthyrétine.
    - Le tafamidis, un stabilisateur de la transthyrétine, est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.[23]
    - Le vutrisiran est un petit acide ribonucléique interférent double brin qui entraîne une diminution du taux sérique de transthyrétine. Il est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine.[23] Il a aussi pour indication le traitement de la cardiomyopathie associée à l'amyloïdose héréditaire ou sauvage liée à la transthyrétine.
- Angiœdème héréditaire
    - Le bérotralstat, un inhibiteur de la kallicréine diminuant la production de bradykinine, est utilisé dans la prévention des crises d'angioœdème héréditaire.
    - Le garadacimab, un anticorps monoclonal se liant au facteur XIIa impliqué dans la production de bradykinine, est utilisé dans la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire.
    - L'icatibant, un antagoniste de certains récepteurs de la bradykinine et de la C1 estérase, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'angiœdème héréditaire.[25]
    - Le lanadélumab, un anticorps monoclonal anti-kallicréine diminuant la production de bradykinine, est utilisé pour la prévention des crises d'angiœdème héréditaire.[26]
    - L'inhibiteur de la C1 estérase, un dérivé du plasma humain, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'angiœdème héréditaire.[27]
- Maladies héréditaires du métabolisme des lysosomes (maladies lysosomales)
    - L'agalsidase alpha est utilisée dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase).[28]
    - L'agalsidase bêta est utilisée dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase).[29]
    - L'alglucosidase alfa, l'avalglucosidase alfa et la cipaglucosidase alfa, des enzymes recombinantes, sont utilisées dans le traitement de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase).[30] La cipaglucosidase alfa est utilisée en association avec le miglustat (stabilisateur enzymatique).
    - L'éliglustat (inhibiteur enzymatique) est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β-glucocérébrosidase) [*voir Folia de juillet 2016*].[31]
    - L'élosulfase alpha est utilisée dans le traitement du syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A, déficit en l'activité N-acétylgalactosamine-6-sulfatase).[31]
    - La galsulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose de type VI, déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase).[31]
    - L'idursulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, déficit en iduronate-2-sulfatase).[31]
    - L'imiglucérase (enzyme recombinante) est utilisée dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β-glucocérébrosidase).[31]
    - La laronidase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose de type I, déficit en α-L-iduronidase).[31]
    - Le migalastat est utilisé dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase).[32]
    - Le miglustat (inhibiteur enzymatique) est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β-glucocérébrosidase).[33]
    - L'olipudase alfa est utilisée dans le traitement du déficit en sphingomyélinase acide (*acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD). L'olipudase alfa est destinée à traiter l'ASMD de type A/B ou B chez les patients pédiatriques et adultes.
    - La pegunigalsidase alfa est utilisée dans la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase).
    - La vélaglucérase alfa (enzyme recombinante) est utilisée dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β-glucocérébrosidase).[34]
- Divers
    - Le budésonide est utilisé pour le traitement de la néphropathie à immunoglobulines A primitive.
    - L'élafibranor est un double agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)α/δ. Il a pour indication la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide

ursodéoxycholique chez les adultes en cas de réponse inadéquate avec ce dernier et en monothérapie en cas d'intolérance à l'acide ursodéoxycholique.

- L'inhibiteur de l'α-1 protéinase, un dérivé du plasma humain, est utilisé comme adjuvant dans le traitement du déficit en α1-antitrypsine.[35]
- La mécasermine, un facteur de croissance insulinomimétique humain recombinant de type 1 (Insulin-like Growth Factor-1 ou IGF-1), est utilisée chez les enfants et les adolescents atteints d'un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1.[36]
- L'odévixibat et le maralixibat sont des inhibiteurs réversibles du transporteur iléal des acides biliaires qui réduisent la concentration sérique des acides biliaires. L'odévixibat est utilisé pour le traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive. Le maralixibat est de plus utilisé pour le syndrome d'Alagille.[37]
- Le setmélanotide, un agoniste sélectif du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R), a pour indication le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associées au syndrome de Bardet-Biedl, ou aux mutations biallélliques des gènes POMC, PCSK1 ou LEPR ou d'origine hypothalamique.
- Le téduglutide, un analogue du GLP-2, est utilisé dans le syndrome du grêle court.[38]
- Le vosoritide est un peptide natriurétique de type C modifié qui, en se liant au récepteur NPR-B, réduit l'activité du gène FGFR3. En cas d'achondroplasie (nanisme), le gène FGFR3, qui régule la croissance osseuse, est activé en permanence, ce qui entrave la croissance osseuse normale.

20.3. Médicaments homéopathiques

Positionnement

- A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve formelle d'une efficacité supérieure des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [*voir Folia de janvier 2018*]. Il existe plusieurs méta-analyses et synthèses méthodiques ayant étudié l'efficacité des médicaments homéopathiques ces dernières années. Ces méta-analyses en viennent toujours à la même conclusion : les études sont de mauvaise qualité, non reproductibles et il est impossible de déterminer si l'effet des médicaments homéopathiques est plus grand que l'effet placebo.[39]
- L'Union Européenne a défini des procédures "d'enregistrement" (procédure simplifiée) ou "d'autorisation" (procédure complète) des médicaments homéopathiques dans une directive européenne qui a été transposée dans un arrêté royal belge en 2006 (pour plus d'informations, *voir Folia de janvier 2018* et le *site web de l'AFMPS*).
- Les exigences diffèrent de celles des médicaments "classiques".
- Le répertoire ne répertorie que les médicaments homéopathiques "autorisés", c'est-à-dire ceux qui ont fait l'objet d'une procédure complète.

Liste des références

1. **Dynamed**, *Digoxin Immune Fab (Ovine)>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/digoxin-immune-fab-ovine#GUID-8FB91D96-E831-4B71-8095-ABA34CF74A86 (consulté le 2042-02-02)
2. **BMJ Best Practice**, *Toxic ingestions in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/885/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-02)
3. **Stuart J. Connolly ; Mukul Sharma ; Alexander T. Cohen ; Andrew M. Demchuk ; Anna Członkowska ; Arne G. Lindgren ; Carlos A. Molina ; Daniel Bereczki ; Danilo Toni ; David J. Seiffge ; David Tanne ; Else Charlotte Sandset ; Georgios Tsivgoulis ; Hanne Christensen ; Jan Beyer-Westendorf ; Jonathan M. Coutinho ; Mark Crowther ; Peter Verhamme ; Pierre Amarenco ; Risto O. Roine ; Robert Mikulik ; Robin Lemmens ; Roland Veltkamp ; Saskia Middeldorp ; Thompson G. Robinson ; Truman John Milling ; Vitor Tedim-Cruz ; Wilfried Lang ; Anders Himmelmann ; Per Ladenvall ; Mikael Knutsson ; Ella Ekholm ; Andrew Law ; Amanda Taylor ; Tetyana Karyakina ; Lizhen Xu ; Kate Tsiplova ; Sven Poli ; Bernd Kallmünzer ; Christoph**

Gumbinger ; Ashkan Shoamanesh, *Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2313040
4. **Domus Medica / SSMG**, *Diabète sucré de type 2*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/384?searchTerm=diabete (consulté le 2017-12-19)
5. **Worel**, *La prise en charge de l'hypoglycémie aiguë chez un patient présentant une diminution de la conscience*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6223?searchTerm=hypoglyc%C3%A9mie (consulté le 2022-09-21)
6. **BMJ Best Practice**, *Benzodiazepine overdose>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000222 (consulté le 2024-02-02)
7. **Dynamed**, *Cyanide Poisoning>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cyanide-poisoning (consulté le 2024-02-02)
8. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/management-approach (consulté le 2024-02-02)
9. **BMJ Best Practice**, *Inhalation injury>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/656/management-approach (consulté le 2024-02-02)
10. **Dynamed**, *Mushroom Poisoning>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mushroom-poisoning#GUID-203A84E1-C6FC-4CFB-B839-A1A6EBDDABE8 (consulté le 2024-02-02)
11. **BMJ Best Practice**, *Toxic ingestions in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/885/management-approach (consulté le 2024-02-02)
12. **Dynamed**, *Carglumic Acid*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/carglumic-acid (consulté le 2024-02-02)
13. **Dynamed**, *Betaine Anhydrous*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/betaine-anhydrous (consulté le 2024-02-02)
14. **Dynamed**, *Hyperoxaluria>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperoxaluria#MEDICATIONS (consulté le 2024-02-05)
15. **Dynamed**, *Cystinosis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cystinosis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-02-05)
16. **Dynamed**, *Hereditary Tyrosinemia>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hereditary-tyrosinemia#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-02-05)
17. **Dynamed**, *Urea Cycle Disorders>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urea-cycle-disorders#MEDICATIONS (consulté le 2024-02-05)
18. **BMJ Best Practice**, *Phenylketonuria>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/867/management-approach (consulté le 2024-02-05)
19. **Dynamed**, *Burosumab-twza*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/burosumab-twza (consulté le 2024-02-02)
20. **BMJ Best Practice**, *Wilson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/427/management-approach (consulté le 2024-02-05)
21. **BMJ Best Practice**, *Acute intermittent porphyria>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/235/management-approach (consulté le 2024-02-02)
22. **BMJ Best Practice**, *Muscular dystrophies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/969/management-approach (consulté le 2024-02-05)
23. **BMJ Best Practice**, *Amyloidosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/444/management-approach (consulté le 2024-02-05)
24. **Dynamed**, *Overview of Amyloidosis>Overview and Recommendations>Management*, DynaMed, 2025, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-amyloidosis#MANAGEMENT
25. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-02)
26. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/emergingtxs (consulté le 2024-02-05)
27. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-05)
28. **Dynamed**, *Agalsidase Alfa*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/agalsidase-alfa#GUID-D80301DD-22E6-42C2-92DF-30733148C335 (consulté le 2024-02-02)
29. **Dynamed**, *Agalsidase Beta*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/agalsidase-beta (consulté le 2024-02-02)
30. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/management-approach (consulté le 2024-02-02)
31. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-02)
32. **Dynamed**, *Fabry Disease>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/fabry-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-02-19)
33. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-05)
34. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/management-approach (consulté le 2024-02-05)
35. **BMJ Best Practice**, *Alpha-1 antitrypsin deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1075/management-approach (consulté le 2024-02-05)
36. **Dynamed**, *Mecasermin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mecasermin (consulté le 2024-02-05)
37. **BMJ Best Practice**, *Biliary atresia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/739/emergingtxs (consulté le 2024-02-05)
38. **BMJ Best Practice**, *Short bowel syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/994/management-approach (consulté le 2024-02-05)
39. **Dynamed**, *Homeopathy>Evidence*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/homeopathy#GUID-6571E87C-F1EF-4DF6-9F68-7DFCFB1A11D1 (consulté le 2024-02-19)

Symboles

Prescription (voir aussi *Intro.3.*)

℞ soumis à prescription médicale

(℞) soumis à prescription médicale ou “sur demande écrite du patient”

Remboursement (voir aussi *Intro.4.2.*)

a, b, c, cs, cx : pour plus d’explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.4.2.*

Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. dans la plupart des cas uniquement après autorisation du médecin-conseil de l’organisme assureur (contrôle a priori)

Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l’organisme assureur, mais avec un contrôle a posteriori

J Intervention spéciale de l’INAMI pour les contraceptifs pour les femmes de moins de 21 ans

h Remboursement uniquement en milieu hospitalier

Chr Intervention spéciale de l’INAMI chez certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes

Médicament “bon marché” (voir Intro.4.2. pour plus d’explications)

Médicament n’appartenant pas à la catégorie des médicaments “bon marché” (voir Intro.4.2. pour plus d’explications)

Pharmacovigilance (voir aussi *Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables

▼ Médicament pour lequel des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées (triangle orange sur le site web)

Dopage (voir aussi *Intro.3.*)

Ⓓ Produit repris dans la liste WADA des substances interdites dans le sport

ⓓ Produit qui n’est pas interdit mais pouvant donner un contrôle anti-dopage positif

Insuffisance rénale (voir aussi *Intro.6.1.2.*)

réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère

réduction de la dose ou contre-indication déjà en cas d'insuffisance rénale modérée

Introduction

1. Système cardio-vasculaire

2. Sang et coagulation

3. Système gastro-intestinal

4. Système respiratoire

5. Système hormonal

6. Gynéco-obstétrique

7. Système urogénital

8. Douleur et fièvre

9. Pathologies ostéo-articulaires

10. Système nerveux

11. Infections

12. Immunité

13. Médicaments antitumoraux

14. Minéraux, vitamines et toniques

15. Dermatologie

16. Ophtalmologie

17. Oto-Rhino-Laryngologie

18. Anesthésie

19. Agents de diagnostic

20. Médicaments divers

Sur www.cbip.be: le Répertoire avec mises à jour régulières et tableaux comparatifs des prix