

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2021

### ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

**COVID-19 : paralysie faciale après vaccination anti-COVID, que sait-on à ce sujet ?**

Quelques cas de paralysie faciale ont été rapportés avec les vaccins à ARNm, mais aucune relation causale n'a été établie à ce jour.

**Vaccins antigrippaux : le rôle du pharmacien s'élargit à compter du 1er octobre**

À compter du 1<sup>er</sup> octobre, le pharmacien peut prescrire un vaccin contre la grippe à toute personne qui en fait la demande. Il reste important de se concentrer sur les groupes cibles prioritaires pour lesquels la vaccination contre la grippe a une utilité prouvée.

**Retour sur le marché de la méclozine: mise à jour du Folia de mars 2020 sur la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse et l'allaitement**

### FOCUS

**Interactions médicamenteuses susceptibles de provoquer un échec de la contraception hormonale et de la contraception d'urgence**

Cet article traite des interactions médicamenteuses qui diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux et des contraceptifs d'urgence et exposent donc à un risque d'échec contraceptif et de grossesse non planifiée.

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouveautés en première ligne

- baloxavir marboxil (Xofluza®▼)
- estétrol + drospirénone (Drovelis®▼, Lydisilka®▼)

#### Nouveautés en oncologie

- darolutamide (Nubeqa®▼)
- entrectinib (Rozlytrek®▼)

#### Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)
- tinidazole (Fasigyn®)

#### Autres modifications

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

### PHARMACOVIGILANCE

## Risque de thromboembolie veineuse associé aux contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de diénogest

Actualités

## Ce mois-ci dans les Folia

Les interactions médicamenteuses peuvent augmenter la toxicité de certains médicaments mais peuvent aussi parfois en réduire l'efficacité. Dans ce numéro des Folia, nous abordons les interactions médicamenteuses qui diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux et des contraceptifs d'urgence, et exposent donc à un risque d'échec contraceptif et de grossesse non planifiée. Nous décrivons comment certains médicaments augmentent le métabolisme des contraceptifs par induction enzymatique, et quels médicaments peuvent entraîner une diminution de la résorption des contraceptifs oraux. Nous mentionnons les contraceptifs concernés et les mesures à prendre pour éviter ce type d'interactions.

Une information concernant le risque de thromboembolie veineuse associé aux contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de diénogest a été diffusée conjointement par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) et les firmes concernées.

Parmi les effets indésirables des vaccins à ARNm contre la COVID19, nous discutons le risque de paralysie faciale périphérique (paralysie de Bell). À l'heure actuelle, rien ne prouve que les cas de paralysie faciale signalés soient causés par les vaccins à ARNm.

Nous donnons aussi quelques informations récentes, dont une concernant la prescription des vaccins contre la grippe par les pharmaciens.

## Focus

## Interactions médicamenteuses susceptibles de provoquer un échec de la contraception hormonale et de la contraception d'urgence

Cet article traite des interactions médicamenteuses qui diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux et des contraceptifs d'urgence et exposent donc à un risque d'échec contraceptif et de grossesse non planifiée.

- Les femmes sous contraception hormonale doivent être informées du risque potentiel d'interaction de leur contraception avec d'autres médicaments. Lors de l'instauration d'un médicament susceptible d'interagir, le prescripteur doit tenir compte du moyen de contraception de la patiente. Si la prise du médicament responsable de l'interaction est indispensable, il convient de revoir la méthode contraceptive de la patiente.

- En cas de traitement par inducteur enzymatique, il faut tenir compte du fait que l'effet inducteur enzymatique peut persister jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement inducteur enzymatique, et que les mesures pour éviter l'interaction doivent être poursuivies pendant 1 mois après l'arrêt d'un tel traitement.

- Voici les points abordés dans le présent article :

- Interactions liées à une augmentation du métabolisme des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence.
- Interactions liées à une diminution de l'absorption orale des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence.
- Interactions diverses.

Cet article traite des interactions médicamenteuses qui diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux et des contraceptifs d'urgence et exposent donc à un risque d'échec contraceptif et de grossesse non planifiée.

- Il est essentiel que les **femmes en âge de procréer qui prennent des médicaments tératogènes** (p .ex. méthotrexate, certains antiépileptiques (voir Répertoire 10.7.), rétinoïdes (voir Répertoire 15.5.)) et qui peuvent devenir enceintes, aient une contraception efficace. **Il faut faire particulièrement attention aux éventuelles interactions médicamenteuses chez ces femmes.**
- L'efficacité contraceptive des **dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre (stérilet au cuivre) et au lévonorgestrel (stérilet hormonal) ainsi que de la médroxyprogestérone en injection i.m. (piqûre contraceptive)** n'est **pas influencée** par des interactions médicamenteuses.
- Les **antibiotiques** ne sont pas des inducteurs enzymatiques, exceptés la rifabutine et la rifampicine (voir plus loin). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduiraient ainsi leur absorption a été abandonnée. La plupart des sources ne recommandent pas de mesures contraceptives supplémentaires chez les femmes sous antibiothérapie (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine, voir plus loin), sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères (voir plus loin).
- **Points abordés dans cet article :**
  - Interactions liées à une augmentation du métabolisme des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence.
  - Interactions liées à une diminution de l'absorption orale des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence.
  - Interactions diverses.

### Interactions liées à une augmentation du métabolisme des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence

- Les **inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4** (voir Tableau Ic dans le Répertoire, en particulier certains antiépileptiques ou le millepertuis) augmentent le métabolisme hépatique des estrogènes, des progestatifs et de l'ulipristal.

L'estrogène estétrol (récemment commercialisé comme contraceptif, en association avec la drospirénone, voir Infos récentes octobre 2021) n'est pas métabolisé par le CYP3A4, mais par glucuroconjugaison (par induction de l'UDP-glucuronyltransférase). Certains inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (tels que la rifampicine) sont aussi des inducteurs de la glucuroconjugaison, et on considère actuellement que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des estrogènes en général.

- Le **ritonavir**, un médicament anti-VIH, est un inducteur de la glucuroconjugaison. De cette manière, le ritonavir accélère le métabolisme des estrogènes et probablement aussi celui des progestatifs. D'après les preuves cliniques disponibles, il ne semble pas y avoir d'interaction avec l'ulipristal [voir Folia de janvier 2017].

Le ritonavir étant également un inhibiteur du CYP3A4, on peut théoriquement s'attendre à une augmentation des concentrations d'estrogènes et de progestatifs. Sur le plan clinique, l'induction de la glucuroconjugaison (par induction de l'UDP-glucuronyltransférase) prédomine, ce qui aboutit à une diminution de l'exposition aux estrogènes et aux progestatifs.

- L'effet inducteur enzymatique peut persister **jusqu'à 1 mois après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.**

- Le **tableau 1** reprend les inducteurs enzymatiques qui exposent à une diminution de l'efficacité contraceptive, ainsi que les contraceptifs concernés. Le **tableau 2** mentionne les recommandations permettant d'éviter l'interaction. En ce qui concerne les antirétroviraux, nous vous renvoyons également au site Web [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

**Tableau 1. Inducteurs enzymatiques exposant à une diminution de l'efficacité contraceptive, et contraceptifs concernés**

Inducteurs enzymatiques	Contraceptifs concernés
<p><b>Inducteurs du CYP3A4</b> (voir aussi Tableau 1c dans Intro.6.3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inducteurs puissants du CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– certains antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne primidone</li> <li>– antibactériens rifampicine et rifabutine</li> <li>– millepertuis</li> <li>– autres :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabrafénib</li> <li>• enzalutamide</li> <li>• lumacaftor</li> <li>• mitotane</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>inducteurs moins puissants du CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bosentan, brigatinib, éfavirenz, étravirine, lésinurad, lorlatinib, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, pitolisant, rufinamide, télotristat, topiramate à forte dose (à partir de 200 mg par jour ou plus)<sup>a</sup>, vandétanib</li> <li>– aprépitant et fosapépitant : pendant les 3 jours de traitement, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, on observe une légère induction du CYP3A4, qui peut persister jusqu'à 2 à 4 semaines.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estroprogestatifs oraux, vaginaux et transdermiques</li> <li>• Progestatifs oraux (syn. progestatifs seuls)</li> <li>• Progestatif sous forme d'implant (étonogestrel)</li> <li>• Contraceptifs d'urgence (lévonorgestrel, ulipristal)</li> </ul>
<b>ritonavir</b>	estrogènes et probablement aussi progestatifs

<sup>a</sup>: selon certaines sources, le topiramate est un inducteur du CYP3A4, selon d'autres sources, il n'est pas clair quelles sont les enzymes hépatiques induites.

**Tableau 2. Recommandations pour éviter l'interaction**

L'effet inducteur enzymatique pouvant persister jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement inducteur enzymatique, les mesures doivent être poursuivies pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.
---

<p><b>Chez les femmes sous estroprogestatifs (oraux, transdermiques ou vaginaux)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En cas de traitement de courte durée (&lt; 2 mois) par un inducteur enzymatique</b> : poursuivre l'estroprogestatif et utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (préservatif) jusqu'à un mois après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.</li> <li>• <b>En cas de traitement de longue durée (&gt; 2 mois) par un inducteur enzymatique</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si possible, passer à un médicament non inducteur enzymatique.</li> <li>– S'il n'est pas possible de remplacer l'inducteur enzymatique : passer à un DIU au cuivre, un DIU au lévonorgestrel ou à la piqûre contraceptive.</li> <li>– Note: certaines sources considèrent un estroprogestatif fortement dosé comme une alternative, mais la plupart des sources ne le recommandent pas.</li> </ul> </li> </ul> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>Selon la FSRH<sup>4</sup>, une autre méthode possible consiste à augmenter la dose de l'estroprogestatif oral (à au moins 50 µg d'éthinylestradiol) (sauf lorsque les inducteurs enzymatiques rifampicine ou rifabutine sont utilisés). Cette stratégie d'augmentation posologique des contraceptifs oraux n'est toutefois plus recommandée dans les <i>Commentaren Medicatiebewaking</i><sup>2</sup>, en raison du manque de preuves quant à l'efficacité d'une telle méthode. Les experts que nous avons consultés ne considèrent pas non plus l'augmentation posologique comme une bonne solution, et signalent que le passage à des schémas à fortes doses peut affecter l'observance thérapeutique. Si cette méthode est choisie malgré ces objections, les <i>Commentaren Medicatiebewaking</i> soulignent qu'il faut augmenter aussi bien la dose d'estrogène que la dose de progestatif par rapport aux pilules contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol.</p> </div>
<p><b>Chez les femmes sous progestatif oral (syn. progestatif seul) ou porteuses d'un implant progestatif (étonogestrel)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si possible, passer à un médicament non inducteur enzymatique.</li> <li>• S'il n'est pas possible de remplacer l'inducteur enzymatique : passer à un DIU au cuivre, un DIU au lévonorgestrel ou à la piqûre contraceptive.</li> </ul>
<p><b>Chez les femmes nécessitant un contraceptif d'urgence</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En cas de traitement par un inducteur du CYP3A4</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Premier choix : DIU au cuivre ou DIU au lévonorgestrel (dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé).</li> <li>– Lorsque la pose d'un DIU au cuivre ou d'un DIU au lévonorgestrel est irréalisable ou contre-indiquée (p.ex. en présence d'une infection génitale) :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• une double dose de lévonorgestrel peut être proposée dans les 72 heures suivant un contact sexuel non protégé.</li> <li>• L'ulipristal n'est pas recommandé.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>En cas de traitement par ritonavir</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Premier choix : DIU au cuivre, DIU au lévonorgestrel ou ulipristal (dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé).</li> <li>– Lorsqu'un DIU au cuivre, un DIU au lévonorgestrel ou l'ulipristal ne peut pas être envisagé ou est contre-indiqué : une double dose de lévonorgestrel peut être proposée dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé.</li> </ul> </li> </ul>

## Interactions liées à une diminution de l'absorption orale des contraceptifs hormonaux et contraceptifs d'urgence

### Médicaments provoquant des diarrhées aqueuses sévères et/ou des vomissements

- **Quels sont les médicaments concernés ?**
  - Médicaments susceptibles de provoquer des **diarrhées aqueuses sévères** : p.ex. les laxatifs, l'orlistat [voir Folia de mai 2017].
  - Médicaments susceptibles de provoquer des vomissements : p.ex. les chimiothérapies, la colchicine, la morphine.
- **Quels sont les contraceptifs influencés ?** Contraceptifs oraux, contraceptif d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal.
- **Recommandations pour éviter l'interaction :**
  - **Pour les contraceptifs oraux :**

- **Si les vomissements ont lieu dans les trois heures après la prise de la pilule contraceptive ou si la diarrhée aqueuse sévère persiste plus de 24 heures** : il faut suivre les mêmes règles que lors d'un oubli de pilule (voir Tableau 6a dans le Répertoire).
- **En cas de diarrhée ou de vomissements persistants** : il est conseillé de choisir une autre méthode de contraception (qui ne soit pas orale).
- **Pour les contraceptifs d'urgence** :
  - **Si les vomissements ont lieu dans les trois heures après la prise de la pilule contraceptive ou si la diarrhée aqueuse sévère persiste plus de 24 heures** : il est conseillé de reprendre un comprimé de lévonorgestrel ou d'ulipristal.
  - **En cas de diarrhée ou de vomissements persistants** : le DIU au cuivre ou le DIU au lévonorgestrel constituent le premier choix.

### Résines échangeuses d'anions : colestipol et colestyramine

- **Quels sont les contraceptifs influencés ?** Contraceptifs oraux, contraceptif d'urgence au lévonorgestrel
- **Recommandations pour éviter l'interaction** : il semble prudent de recommander de prendre le contraceptif oral, ou le contraceptif d'urgence au lévonorgestrel, au moins 1 heure avant la colestyramine ou le colestipol ou 4 à 6 heures après.

### Charbon actif (même utilisé à faible dose)

- **Quels sont les contraceptifs influencés ?** Contraceptifs oraux, contraceptif d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal.
- **Recommandations pour éviter l'interaction** : les RCP recommandent de prévoir une autre méthode de contraception. Stockley note que le charbon actif à faible dose semble avoir peu d'effet sur l'absorption des contraceptifs oraux lorsque les deux sont pris séparément (prise du charbon actif 3 heures après et au moins 12 heures avant le contraceptif).

## Interactions diverses

### Progestatifs + contraceptif d'urgence à l'ulipristal

- **Mécanisme** : compétition possible (antagonisme) au niveau du récepteur de la progestérone entre les progestatifs et l'ulipristal. Les progestatifs pourraient ainsi diminuer l'efficacité de l'ulipristal.
- **Recommandations pour éviter l'interaction** : L'ulipristal n'est pas le premier choix de contraception d'urgence chez les femmes qui prennent une contraception hormonale contenant un progestatif : voir aussi Folia de novembre 2019 et Positionnement dans chapitre 6.2.4. du Répertoire. Dans ce cas, le lévonorgestrel, le DIU au cuivre ou le DIU au lévonorgestrel sont le premier choix. Pour la même raison, il est recommandé d'attendre 5 jours après la prise d'ulipristal avant de reprendre un progestatif seul (un estroprogestatif peut être repris sans attendre).

### Lamotrigine + contraception hormonale (orale)

- **Mécanisme** : inconnu. Des cas de grossesse ont été notifiés chez des femmes sous contraception hormonale orale et prenant de la lamotrigine. Aucune donnée n'est disponible pour les contraceptifs hormonaux administrés par d'autres voies. (note : les contraceptifs oraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de la lamotrigine. Durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine a été observée, avec risque de toxicité.)
- **Recommandations pour éviter l'interaction** : le DIU au cuivre ou le DIU au lévonorgestrel sont le premier choix de méthode contraceptive chez une femme devant prendre de la lamotrigine.

### Felbamate + associations estroprogestatives orales contenant du gestodène

- **Mécanisme** : clairance accrue du gestodène, sans effet sur la clairance de l'éthinylestradiol. Il n'est pas clair si d'autres progestatifs sont également influencés. Le felbamate pourrait ainsi réduire l'efficacité des contraceptifs oraux contenant du gestodène.
- **Recommandations pour éviter l'interaction** : si le traitement par le felbamate ne peut être remplacé, il est conseillé d'éviter une contraception hormonale orale contenant du gestodène et de choisir une autre méthode contraceptive.

## Sources généraux et spécifiques

- 1 Clinical Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. *The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*(FSRH) 2019, via <https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>
- 2 Commentaren medicatiebewaking (version électronique, dernière consultation le 15/09/21)
- 3 Stockley's drug interactions (version électronique, dernière consultation le 15/09/21)
- 4 Prescrire Guide des interactions médicamenteuses
- 5 Anticonceptie. NHG Richtlijnen, 2020.
- 6 La Revue Prescrire 2018 ; 38 (420) : 747 Implants contraceptifs à l'étonogestrel et inducteurs enzymatiques : grossesses
- 7 La Revue Prescrire 2016 ; 36 (397) : 826-7. : contraceptif hormonal + inducteur enzymatique : grossesses non désirées
- 8 Martindale. The complete drug reference. Consulté pour la dernière fois le 04/03/2021.
- 9 FSRH CEU Statement: Response to Recent Publication Aronson and Ferner, 2020 "Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzymeinducing antibiotics and hormonal contraceptives" 2 February 2021. Via <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-ceu-response-to-study-analysis-of-reports-of-unintended/>
- 10 Turok DK, Gero A et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med.* 2021;384(4):335-44 (doi: 10.1056/NEJMoa2022141)

## Actualités

**COVID-19 : paralysie faciale après vaccination anti-COVID, que sait-on à ce sujet ?**

Un médecin nous a signalé qu'un patient avait développé une paralysie faciale (syn. paralysie de Bell, paralysie faciale idiopathique) peu après avoir reçu la 1<sup>e</sup> dose du vaccin Pfizer (Comirnaty®). Ce médecin nous a demandé quel était le risque éventuellement associé à l'administration de la 2<sup>e</sup> dose du vaccin Pfizer.

**Que sait-on au sujet de la survenue de paralysie faciale après vaccination contre la COVID-19 ?** Dans les études randomisées et après une utilisation à grande échelle<sup>1,2</sup>, des cas de paralysie faciale ont été rapportés avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19 (vaccin Pfizer et Moderna). Aucun cas n'a été rapporté dans les études avec les vaccins à vecteur viral (vaccin AstraZeneca et Janssen). Deux études observationnelles sur le vaccin Pfizer ne montrent aucune augmentation du risque.<sup>3,4</sup> À l'heure actuelle, rien ne prouve que les cas de paralysie faciale signalés soient causés par les vaccins à ARNm. C'est également ce que concluent les autorités sanitaires britanniques et américaines qui suivent et évaluent les notifications de cas.

- Une **analyse des notifications spontanées** recueillies dans la base de données de l'OMS ne montre pas de risque accru de paralysie faciale avec les vaccins à ARNm, par rapport à d'autres vaccins viraux (non-COVID-19) (*JAMA Intern Med*, 27/04/21<sup>1</sup>). Les chercheurs concluent que s'il existe un risque de paralysie faciale avec les vaccins à ARNm, ce risque est très faible, comme c'est le cas avec d'autres vaccins viraux. Le cas d'un patient ayant développé une paralysie faciale après la 1<sup>e</sup> et la 2<sup>e</sup> dose du vaccin Pfizer, a été publié (*BMJ Case Reports*, juillet 2021<sup>2</sup>). Une relation causale est plus probable dans ce cas, mais n'est pas prouvée.

- **Deux études observationnelles** ont été publiées sur le vaccin Pfizer et la paralysie faciale : une étude israélienne (*AMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 24/6/21<sup>3</sup>) et une étude chinoise (*Lancet Infectious Diseases*, 16/08/21<sup>4</sup>). Aucune de ces deux études n'a trouvé un lien. Les auteurs de l'éditorial accompagnant l'étude chinoise font référence à une *Correspondence* dans *Lancet Infectious Diseases* (07/06/21), dans laquelle ils signalent, sur la base de notifications spontanées au sein de l'Union européenne, que le risque de développer une paralysie faciale pourrait être 2 à 3 fois plus élevé après un vaccin à ARNm, en comparaison avec le vaccin AstraZeneca.

- **L'agence britannique des médicaments, la MHRA**, assure le suivi des notifications de cas de paralysie faciale, et les compare au nombre de cas attendus en l'absence de vaccination (l'incidence de base). Selon la MHRA, rien n'indique actuellement que la vaccination avec un vaccin à ARNm augmente le risque de paralysie faciale (*MHRA, Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting, updated 30/09/21*). C'est également ce que concluent les **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains**, qui affirment également que les personnes ayant des antécédents de paralysie faciale peuvent être vaccinées contre la COVID-19 (*CDC, Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States, update 27/09/21*).

**Conclusion du CBIP.** À l'heure actuelle, rien ne prouve que les cas de paralysie faciale signalés soient causés par les vaccins à ARNm. S'il y a une augmentation du risque de paralysie faciale avec les vaccins à ARNm, cette augmentation est certainement minime, et le bénéfice de la vaccination l'emporte nettement sur ce risque (non prouvé). On ignore si la 2<sup>e</sup> dose du vaccin est associée à un risque (accru). Pour obtenir une protection suffisante contre le variant delta qui circule actuellement, il est important de réaliser le schéma vaccinal complet avec les vaccins à ARNm et d'administrer les deux doses.

**Note :** pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19, voir Actualités COVID-19.

**Sources spécifiques**

1. Shemer A, Pras E et al. Association of COVID-19 Vaccination and Facial Nerve Palsy. A Case-Control Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147:739-43. doi:10.1001/jamaoto.2021.1259, avec éditorial doi:10.1001/jamaoto.2021.1261
2. Wan EYF, Chui CSL et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *The Lancet Infectious diseases.* 16/8/21. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5, avec éditorial

3. Renoud L, Khouri Ch et al. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines. A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Research Letter, April 27, 2021. JAMA Intern Med. 2021;181:1243-45. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2219
4. Burrows A, Bartholomew T et al. Case report. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. BMJ Case Reports 2021;14:e243829

Actualités

## Vaccins antigrippaux : le rôle du pharmacien s'élargit à compter du 1er octobre

À compter du 1<sup>er</sup> octobre, les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin contre la grippe à toute personne qui le souhaite. L'objectif de cette mesure est de raccourcir le trajet des patients (qui ne devront plus d'abord aller chercher leur prescription chez le médecin) et d'augmenter la couverture vaccinale.

Le pharmacien pourra appliquer le tiers payant à toute personne bénéficiaire d'un remboursement (voir symbole au niveau de la catégorie de remboursement pour les vaccins contre la grippe dans le Répertoire), pour autant que celle-ci dispose des informations nécessaires permettant de le confirmer. L'Association Pharmaceutique Belge (APB) appelle les pharmaciens, en cas d'incertitude ou de doute quant à l'opportunité de la vaccination contre la grippe, à référer le patient au médecin.

Le nombre de vaccins antigrippaux disponibles pour la saison 2021-2022 étant plus grand que lors de la saison grippale précédente, il n'y aura pas de campagne de vaccination phasée.

Les vaccins contre la grippe devraient être livrés aux pharmaciens à partir du 15 octobre.

### Commentaire du CBIP

Bien que les pharmaciens puissent prescrire le vaccin contre la grippe à tout le monde et qu'il n'y ait pas de campagne de vaccination phasée, **il reste conseillé de donner la priorité aux groupes cibles prioritaires à la vaccination contre la grippe**. Ces groupes cibles peuvent être appelés activement à se faire vacciner. Les groupes prioritaires sont :

(1) les personnes à haut risque de complications

- toutes les femmes enceintes, quel que soit leur stade de grossesse;
- les patients à partir de l'âge 6 mois atteints d'une affection chronique sous-jacente (même stabilisée) pulmonaire, cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique ou rénale, d'une maladie métabolique (incluant le diabète) ou neuromusculaire, de troubles de l'immunité (naturels ou induits) ou avec un IMC > 35;
- les personnes de 65 ans et plus;
- les personnes résidant en institution;
- les enfants entre 6 mois et 18 ans sous traitement chronique à l'acide acétylsalicylique.

(2) le personnel du secteur de la santé (dans et hors des institutions de soins),

(3) les personnes vivant sous le même toit que des personnes à haut risque ou des enfants de moins de 6 mois.

La vaccination contre la grippe est moins prioritaire pour les personnes en bonne santé âgées de 50 à 65 ans et n'est pas prioritaire chez les personnes en bonne santé de moins de 50 ans, sauf si elles appartiennent aux groupes mentionnés ci-dessus en (2) et (3). Nous vous renvoyons au Folia d'août 2021 pour de plus amples informations sur les vaccins antigrippaux disponibles pour la prochaine saison grippale, le dernier avis du Conseil Supérieur de la Santé et pour des informations sur la vaccination contre la grippe pendant la grossesse.

### Sources spécifiques

1. KAVA: Griepvaccins: uitbreiding rol apotheker vanaf 1 oktober. Communiqué du 09/09/21

2. AFMPS : Vaccin contre la grippe : 840 000 doses de plus disponibles pour la saison de la grippe 2021-2022. Communiqué du 23/09/2021

Actualités

## Retour sur le marché de la méclozine: mise à jour du Folia de mars 2020 sur la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse et l'allaitement

Dans notre article de mars 2020 sur la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse et l'allaitement, nous mentionnons certains antihistaminiques-H<sub>1</sub> parmi les différentes options thérapeutiques. La **méclozine** (Agyrax®) est un anti-H<sub>1</sub> utilisé dans ces indications (off-label), mais elle n'était plus commercialisée au moment de publier cet article. Comme elle est à nouveau disponible, nous avons adapté cet article en conséquence (voir mise à jour Folia mars 2020).

- **Grossesse:** la méclozine peut être utilisée pendant la grossesse, le plus brièvement possible. Selon nos sources habituelles, la méclozine n'augmente pas le risque global d'anomalie congénitale, ni de malformation spécifique (p. ex. cardiaque). L'ouvrage de référence Briggs (éd. 12) mentionne qu'une association a été rapportée entre l'utilisation d'antihistaminiques H1 pendant les deux dernières semaines de la grossesse et des cas de rétinopathie du prématuré. La méclozine a des propriétés sédatives, mais dans une moindre mesure que le diménhydrate ou la diphenhydramine, qui pourraient aussi être utilisés dans ces situations.
- **Allaitement:** la méclozine est excrétée dans le lait maternel, mais son utilisation pendant l'allaitement est probablement sûre.

Pour plus de détails sur notre méthodologie de recherche concernant la grossesse et l'allaitement utilisée pour le Répertoire et nos autres publications, voir Répertoire Intro.2.5.

**Informations récentes octobre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications****Nouveautés en première ligne**

- baloxavir
- estétrol + drospirénone

**Nouveautés en oncologie**

- darolutamide
- entrectinib

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

- captopril 25 mg
- tinidazole

**Autres modifications**

- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

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

Les infos récentes de ce mois d'octobre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de novembre.

**Nouveautés en première ligne****baloxavir marboxil (Xofluza®▼)**

**Le baloxavir marboxil (Xofluza®▼, chapitre 11.4.2.)** est un inhibiteur de certaines endonucléases du virus de la grippe inhibant sa réplication. Il est actif contre les virus de type A et B. Il a pour indication le traitement de la grippe non compliquée et la prophylaxie après exposition chez les patients à partir de 12 ans (synthèse du RCP).

**Traitement de la grippe** En cas de grippe confirmée et non compliquée, le baloxavir pris dans les 48 heures après le début des symptômes est efficace pour réduire d'environ 1 jour la durée des symptômes. Cet effet est similaire à celui observé avec l'oséltamivir, un inhibiteur de la neuraminidase.

**Prophylaxie de la grippe après exposition** Chez les contacts familiaux de patients grippés (avec un diagnostic de grippe confirmé et traités par un antiviral), le baloxavir, administré dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes chez le patient index, est efficace pour réduire l'incidence de la grippe confirmée (1,9% versus 13,6% dans le groupe placebo).

**Commentaire du CBIP** Le baloxavir rejoint l'oséltamivir comme agent antiviral de la grippe. Certaines limites des études, le manque de données sur l'utilisation dans la grippe sévère, l'absence de preuves d'un effet protecteur envers les complications graves de la grippe et la mortalité, ainsi que l'insuffisance des données chez les patients avec un risque élevé de complications de la grippe, nous empêchent de conclure sur le bénéfice clinique du baloxavir. La simplicité d'administration du baloxavir (prise unique) constitue un avantage par rapport à l'oséltamivir. Mais son coût est beaucoup plus élevé (± 125 € versus ± 30 € pour un traitement). De plus, le délai d'administration (endéans les 48h), tout comme pour l'oséltamivir, paraît difficile à respecter dans la pratique médicale quotidienne, dans laquelle il n'est pas simple de différencier une infection par influenza d'autres syndromes grippaux. D'autant plus que les tests RT-PCR ne font pas partie de la pratique de routine dans le diagnostic des patients avec des syndromes grippaux. Il existe également des inquiétudes quant au développement de souches résistantes. La surveillance de ce risque de résistance est importante pour définir la place du baloxavir dans le traitement et la prévention de la grippe à l'avenir. En raison de ces différents éléments, la place du baloxavir est actuellement très limitée, comme c'est également le cas pour l'oséltamivir (voir [chapitre 11.4.2.](#) et Folia d'août 2019 et Folia d'août 2020). Le baloxavir et l'oséltamivir ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à haut risque (en lien avec les recommandations concernant la vaccination contre la grippe, voir Folia août 2021).

Le baloxavir marboxil a rejoint l'oséltamivir comme agent antiviral de la grippe. Il s'agit d'une prodrogue convertie en son métabolite actif, le baloxavir, après administration orale.<sup>1</sup>

**Efficacité**

- **Traitement de la grippe:**

L'efficacité du baloxavir a été étudiée chez des patients atteints de la grippe, et par ailleurs en bonne santé (étude CAPSTONE-1<sup>2</sup>)

ou présentant au moins un facteur de risque pour le développement de complications (étude CAPSTONE-2<sup>3</sup>). Dans ces études, le baloxavir a été comparé au placebo et à l'oséltamivir. Le traitement a été commencé au plus tard 48 heures après les premiers symptômes.

- Chez les patients avec un diagnostic d'infection par influenza confirmé, le baloxavir s'est montré efficace pour réduire la durée des symptômes (critère d'évaluation primaire dans les deux études) d'environ 1 jour versus placebo. Le délai médian d'amélioration des symptômes était similaire entre le baloxavir et l'oséltamivir.
- Dans la population présentant au moins un facteur de risque pour le développement de complications, le baloxavir était associé à une incidence moindre des complications globales liées à la grippe (critère d'évaluation secondaire), mais pas des complications graves (voir commentaires). Une diminution des complications résultant en un traitement antibiotique (critère d'évaluation secondaire) a aussi été observée avec le baloxavir. Il n'y a pas eu de différence sur l'incidence des complications versus oséltamivir.<sup>2-4</sup>

Etude	Intervention	Critère d'évaluation	Résultat (IC95%)
<p>RCT CAPSTONE-1 :</p> <p>1436 patients ont été inclus au total et randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-entre 12 et 64 ans,</li> <li>-par ailleurs en bonne santé,</li> <li>-avec syndrome grippal depuis moins de 48h.</li> </ul> <p>L'analyse d'efficacité a été faite sur 1064 patients avec un diagnostic de grippe confirmé par RT-PCR.<sup>2-4</sup></p>	<p>baloxavir (dose unique de 40 mg ou de 80 mg) vs oséltamivir (75 mg 2x/jour, 5 jours) vs placebo</p>	<p>Primaire: délai avant amélioration des symptômes</p>	<p><b>53,7h</b> (49,5 ; 58,5) vs <b>53.8h</b> (50,2 ; 56,4) vs <b>80,2h</b> (72,6 ; 87,1)</p> <p>Différence vs placebo: -26,5h (-35,8 ; -17,8), p &lt; 0,0001</p> <p>Différence vs oséltamivir: -0,3h, NS</p>
		<p>Secondaire : complications nécessitant l'utilisation d'antibiotiques</p>	<p>baloxavir: <b>3,5%</b>, oséltamivir: <b>2,4%</b> placebo: <b>4,3%</b></p>
		<p>Secondaire: durée de présence de virus détectables (titre viral)</p>	<p>baloxavir: <b>24h</b> oséltamivir: <b>72h</b> placebo: <b>96h</b> p &lt; 0,001 vs placebo et oséltamivir</p>
<p>RCT CAPSTONE-2 :</p> <p>2 184 patients ont été inclus au total et randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-à partir de 12 ans</li> <li>-présentant au moins un facteur de risque de complications de la grippe*,</li> <li>-avec syndrome grippal depuis moins de 48h</li> </ul> <p>L'analyse d'efficacité a été faite sur 1163 patients avec un diagnostic de grippe confirmé par RT-PCR.<sup>3-4</sup></p> <p>*asthme, maladie pulmonaire chronique, troubles endocriniens ou métaboliques, maladie cardiaque, âge ≥ 65 ans)</p>	<p>baloxavir (dose unique de 40 mg ou de 80 mg) vs oséltamivir (75 mg 2x/jour, 5 jours) vs placebo</p>	<p>Primaire: délai d'amélioration des symptômes</p>	<p><b>73,2h</b> (67,5; 85,1) vs <b>81,0h</b> (69,4 ; 91,5) vs <b>102,3h</b> (92,7 ; 113,1)</p> <p>Différence vs placebo: -29,1h (-42,8 ; -14,6), p &lt; 0,0001</p> <p>Différence vs oséltamivir:</p>

			-7,7h (-22,7 ; 7,9), NS
		Secondaire : proportion de patients avec complications (décès, hospitalisation, sinusite, otite, bronchite, pneumonie)	2,8% vs 4,6% vs 10,4% NS vs oséltamivir p < 0,0001 vs placebo
		Secondaire : complications nécessitant l'utilisation d'antibiotiques	3,4% vs 3,9% vs 7.5% NS vs oséltamivir p < 0,05 vs placebo

### Quelques commentaires sur ces études

- Seuls les patients atteints d'une grippe non compliquée ont été inclus dans les études. L'efficacité du baloxavir chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie grippale sévère reste à déterminer.
  - Les deux études ont inclus des patients avec un syndrome grippal mais l'analyse d'efficacité a été réalisée uniquement sur les patients avec un diagnostic confirmé d'infection par influenza. Un quart à une moitié des patients ont été traités et étaient « influenza-négatifs ». Ce pourcentage risque d'être encore accru dans la pratique médicale quotidienne, où les tests RT-PCR pour diagnostiquer une grippe ne font pas partie de la routine.
  - L'effet bénéfique sur les complications globales liées à la grippe était principalement dû à une diminution de l'incidence des sinusites et des bronchites. L'incidence des hospitalisations, des pneumonies ou des décès n'a pas été modifiée par le baloxavir. Il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dont la puissance n'était pas suffisante pour affirmer l'efficacité. Les résultats doivent dès lors être interprétés avec prudence.
  - Certaines populations de patients présentant un risque élevé de complications liées à la grippe, notamment les patients immunodéprimés (en raison d'une maladie ou d'un médicament), les femmes enceintes, les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou atteints d'un cancer n'étaient pas inclus dans l'étude CAPSTONE-2.
  - Il y a peu de données sur l'efficacité contre le virus de la grippe de type A H1N1 (1.5% et 7% des cas dans les deux études respectivement).
  - Le bénéfice sur la durée des symptômes semble plus important si l'administration de baloxavir est rapide. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité du baloxavir lorsqu'il est commencé plus de 48 heures après le début de la maladie. Un délai d'administration aussi court (moins de 48h pour le baloxavir tout comme pour l'oséltamivir), et qui plus est, chez des patients avec une infection par influenza confirmée, constitue un véritable défi dans la pratique médicale quotidienne.<sup>5</sup>
- **Prophylaxie de la grippe après exposition:**  
 Dans une étude réalisée au Japon, le baloxavir a été efficace pour prévenir l'apparition d'une grippe symptomatique et confirmée par PCR chez les contacts familiaux de patients index avec un diagnostic d'infection par influenza confirmé et traités par un antiviral (e.a. le baloxavir). Une réduction du risque de 86%, correspondant à un nombre de personnes à traiter (NNT) pour prévenir un cas de grippe d'environ 9 a été observé.<sup>4,6</sup>

Etude	Intervention	Critère d'évaluation	Résultat (IC95%)
RCT BLOCKSTONE : -752 patients -vivant au cours des 48 dernières heures avec un patient index diagnostiqué influenza-positif par un test diagnostic rapide nasopharyngé pour la grippe, et traités par un antiviral (e.a. le baloxavir) -max 48h après le début des symptômes chez le patient index <sup>4,6</sup>	baloxavir (dose unique de 40 mg ou de 80 mg) vs placebo	Primaire: proportion de sujets symptomatiques (fièvre et au moins un symptôme respiratoire) avec un test RT-PCR influenza positif, dans la période de 10 jours après prise de baloxavir	<b>1,9%</b> vs <b>13,6%</b> Risk ratio: 0,14 (0,06 ; 0,30), p<0.0001 <b>NNT</b> pour prévenir un cas de grippe = <b>8.5</b>

### Quelques commentaires sur cette étude

- Les résultats proviennent d'une seule étude dans laquelle le nombre d'événements était faible (7 vs 51 contacts seulement ont présenté un test RT-PCR influenza-positif avec de la fièvre et au moins un symptôme respiratoire).
- Trop peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité du baloxavir dans la population "à risque": seuls 3% des contacts avaient plus de 64 ans et seuls 13% présentaient au moins un facteur de risque de complications. Dans cette étude, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ont également été exclues.
- Cette étude ne porte que sur la prophylaxie au sein d'un même foyer, il n'y a pas de données sur la prophylaxie en communauté.
- D'autres modalités et/ou limites de cette étude rendent également difficiles les conclusions sur l'efficacité prophylactique du baloxavir :
  - Dans cette étude japonaise, tous les **patients index** ont reçu un traitement antiviral (dont 53% le baloxavir). Cette pratique diffère des recommandations en Europe et en Belgique, où le traitement antiviral systématique n'est pas recommandé pour la grippe.
  - Il y avait moins de 1% de cas de grippe du type B chez les **patients index**.
  - Le délai d'administration chez une majorité des **contacts** (73%) était de moins de 24 heures suivant l'apparition de la maladie chez le patient index ce qui représente un réel défi dans la pratique médicale quotidienne belge.
  - 35% des **contacts** étaient préalablement vaccinés contre la grippe.
  - 19% des contacts et 73.6% des patients index avaient moins de 12 ans (le baloxavir n'est pas autorisé dans l'Union européenne pour une utilisation chez les personnes de moins de 12 ans, situation au 1<sup>er</sup> octobre 2021).<sup>7</sup>
- **Résistance:** Dans les diverses études<sup>2-7</sup>, après administration d'une dose unique, des mutations associées à une sensibilité réduite au baloxavir ont été observées sur les souches virales portées par 2 à 10% des patients traités par le baloxavir. Tout comme pour l'oseltamivir, cela soulève des inquiétudes quant à la pression de sélection et au développement de souches de la grippe résistantes au baloxavir. Un usage judicieux du baloxavir est nécessaire pour éviter le développement de souches résistantes. La surveillance du risque de résistance et des virus de la grippe présentant une sensibilité réduite au baloxavir sera importante pour déterminer la place du baloxavir à l'avenir.

### Innocuité

- Effets indésirables: des réactions d'hypersensibilité ont été observées, incluant urticaire, angioedème, ainsi que des cas d'anaphylaxie.
- Les données sont insuffisantes pour se prononcer sur la sécurité d'emploi du baloxavir pendant la grossesse et l'allaitement.
- Interactions:
  - Les laxatifs, antiacides ou compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium, peuvent diminuer la résorption du baloxavir.
  - Aucune étude d'interactions entre les vaccins antigrippaux et le baloxavir n'a été conduite. Suite à une infection par le virus de la grippe, la réponse humorale médiée par les anticorps n'a pas été altérée par un traitement avec le baloxavir.<sup>1</sup>

**Posologie** < 80 kg : 2 comprimés de 20 mg; ≥ 80 kg: 2 comprimés de 40 mg; en 1 seule prise, endéans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes ou un contact étroit avec une personne infectée.

**Coût** 127,86 € non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2021.

**estétrol + drospirénone (Drovelis<sup>®</sup> , Lydisilka<sup>®</sup> )**

**L'association estétrol + drospirénone (Drovelis<sup>®</sup> , Lydisilka<sup>®</sup> , chapitre 6.2.1.1)** est une association estroprogestative qui contient un nouvel estrogène, l'estétrol (E4), identique à l'estétrol produit par le fœtus humain. Elle a pour indication la contraception et doit être prise selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés placebo), sans interruption entre les plaquettes.

**Commentaire du CBIP:** cette nouvelle association contraceptive semble avoir une efficacité comparable aux autres méthodes orales. Ses effets indésirables sont similaires à ceux des autres associations estroprogestatives. Son profil d'innocuité à plus long terme et pour des effets indésirables plus sévères n'est pas connu. Concernant les thromboembolies, la drospirénone est un des progestatifs les plus à risque, et on ne sait pas, à l'heure actuelle, si le fait de l'associer à un nouvel estrogène modifie ce risque. Des études cliniques sur des critères pertinents et à plus long terme sont nécessaires.

### Efficacité

- L'association estétrol + drospirénone semble avoir une efficacité contraceptive comparable aux autres méthodes orales<sup>8-12</sup>

Deux études à un seul bras d'une durée d'un an chez 3000 femmes de 16 et 18 à 35 ans avec un BMI  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> ont évalué l'efficacité contraceptive de l'association estétrol + drospirénone.

- Une étude (Europe-Russie) a trouvé des indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 femmes utilisant la méthode pendant un an) de 0,47 (échec de la méthode + échec de l'utilisatrice) et de 0,27 (échec de la méthode)
- Une étude (États-Unis-Canada) a trouvé des indices de Pearl plus élevés de l'ordre de 2,5 à 3.

L'indice de Pearl des contraceptifs oraux est de l'ordre de 0,3 (données regroupant les associations estroprogestatives et les progestatifs seuls dans des revues systématiques).<sup>13</sup>

L'indice de Pearl est plus élevé dans l'étude américaine, ce qui a déjà été relevé pour d'autres contraceptifs. Le RCP précise que cette différence est habituelle mais qu'on n'en connaît pas les raisons.

### Innocuité

- Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières: voir associations estroprogestatives et drospirénone.
- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10%) sont: troubles de l'humeur et de la libido, céphalées, douleurs abdominales, nausées, acné, mastodynie, troubles menstruels, fluctuation du poids.<sup>8-11</sup>
- Il n'existe à ce jour pas de preuves que l'association estétrol + drospirénone soit plus sûre que les autres associations estroprogestatives.
  - Concernant le risque de thrombose veineuse: il est connu pour toutes les associations estroprogestatives, et est le plus important pour celles contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (désogestrel et gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest (voir Folia de décembre 2020). Le choix de la drospirénone comme progestatif dans cette nouvelle association la place a priori dans les contraceptifs les plus à risque thromboembolique. A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves cliniques que l'estétrol modifie ce risque. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé (check list pour le prescripteur et information pour la patiente).
  - Il existe aussi un risque de thrombose artérielle, qui ne semble pas lié au type de progestatif utilisé mais plutôt à un dosage élevé en estrogènes. Le risque éventuel pour ce nouvel estrogène n'est pas connu.

- Une étude d'une durée de 6 mois a comparé divers paramètres biologiques de coagulation chez des utilisatrices des associations estétrol + drospirénone, éthinylestradiol + lévonorgestrel, et éthinylestradiol + drospirénone. Elle a trouvé des modifications de ces paramètres similaires ou en faveur de l'association estétrol + drospirénone versus éthinylestradiol + lévonorgestrel. L'implication éventuelle de ces résultats sur le risque thromboembolique n'est pas connue. Des études sur des critères cliniques pertinents et à plus long terme sont nécessaires pour pouvoir se prononcer.<sup>14</sup>

- L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuroconjugaison (via l'UDP-glucuronyltransférase). Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pouvant aussi être inducteurs de la glucuroconjugaison, et en l'absence d'études in vivo, il faut considérer que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des autres estrogènes.

**Posologie** 1 comprimé p.j. selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs et 4 placebos).

**Coût** 11€ pour un mois de traitement, remboursé en J

### Nouveautés en oncologie

#### darolutamide (Nubeqa®▼ )

Le **darolutamide (Nubeqa®▼** , chapitre 13.5.3, délivrance hospitalière) est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes à administration orale qui a pour indication le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chez les hommes à risque de développer des métastases (synthèse du RCP). Il n'a pas été comparé directement aux autres anti-androgènes.

#### Innocuité

Contre-indications et effets indésirables : ceux des anti-androgènes. A ce jour, contrairement aux autres anti-androgènes, il n'a pas été rapporté de cas de convulsions.

#### Grossesse et allaitement

- En cas de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, une méthode contraceptive hautement efficace doit être utilisée jusqu'à une semaine après la fin du traitement.
- Un préservatif doit être utilisé en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte jusqu'à une semaine après la fin du traitement.

#### Interactions

- Le darolutamide est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, avec un risque de moindre efficacité en cas d'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, ou d'effets indésirables en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Id. dans Intro 6.3).

#### Précautions particulières

- En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée, la posologie doit être réduite de moitié<sup>15-20</sup>

**Coût** 3100€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

#### entrectinib (Rozlytrek®▼)

**L'entrectinib (Rozlytrek®, chapitre 13.2.2.8)**, médicament orphelin, délivrance hospitalière) est un inhibiteur de protéines kinases (ROS1, TRK, ALK) à administration orale qui a pour indication de traitement (synthèse du RCP):

- Certaines tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK en l'absence d'autre option thérapeutique satisfaisante (patients > 12 ans).
- Certaines formes avancées de cancer pulmonaire non à petites cellules positifs pour ROS1 (adultes).

Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

L'entrectinib n'a pas été évalué versus placebo. Ses effets indésirables sont très fréquents et certains potentiellement graves ou altérant significativement la qualité de vie.

**Innocuité****Effets indésirables**

- Les plus fréquents (> 20%) : fatigue, constipation, dysgueusie, oedème, étourdissement, troubles gastro-intestinaux, dysesthésie, dyspnée, anémie, prise de poids, augmentation de la créatinine, douleur, troubles cognitifs, toux, fièvre.
- Effets indésirables graves : infection pulmonaire, dyspnée, troubles cognitifs, épanchement pleural.
- Ont également été rapportés : fractures, ataxie, syncope, allongement de l'intervalle QT, neuropathie sensorielle périphérique, affections oculaires.

**Grossesse et allaitement**

- En cas de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, une méthode contraceptive hautement efficace doit être utilisée jusqu'à une semaine après la fin du traitement.
- Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'une méthode barrière en plus de la contraception hormonale est recommandée, jusqu'à 5 semaines après l'arrêt du traitement.

**Interactions**

- L'entrectinib est un substrat du CYP3A4, avec un risque de moindre efficacité en cas d'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4, ou d'effets indésirables en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Il est aussi un inhibiteur faible du CYP3A4.
- L'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT est à éviter (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).
- Les médicaments inhibant l'acidité gastrique peuvent diminuer son absorption.

**Précautions particulières**

- L'utilisation en cas d'allongement de l'intervalle QT doit être évitée.
- Des réductions de dose voire une interruption sont à appliquer en cas d'apparition de certains effets indésirables, en fonction de leur gravité : insuffisance cardiaque congestive, effets neurologiques centraux, hépatotoxicité, hyperuricémie, prolongement de l'intervalle QT, anémie, neutropénie, troubles visuels.
- Les paramètres suivants sont à évaluer avant l'initiation et en cours de traitement : ECG, électrolytes, uricémie, fraction d'éjection ventriculaire gauche (en cas de facteurs de risque d'insuffisance cardiaque congestive), test de grossesse.<sup>21,22</sup>

**Coût** 1 250€ pour 30 co de 100 mg, 7 500€ pour 90 co de 200 mg, remboursé en a)

**Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)**

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisations
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

**captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)**

Le captopril 25 mg en comprimés sécables (chapitre 1.7.1) n'est plus disponible sur le marché. Avec les dosages encore disponibles (50 et 100 mg), il n'est plus possible d'obtenir les plus faibles doses initiales dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde. D'autres IECA sont disponibles dans ces indications (voir chapitre 1.7.1).

**tinidazole (Fasigyn®)**

Le tinidazole (Fasigyn®, chapitre 11.3.3), un dérivé azolique par voie orale utilisé dans les infections à *Trichomonas vaginalis* et *Gardnerella vaginalis*, est retiré du marché. Le métronidazole peut être utilisé dans ces indications (voir BAPCOC 2021-Infections urogénitales-Vulvo-vaginite aiguë et traitement du partenaire sexuel).

**Autres modifications****Direct Healthcare Professional Communications**

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

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

- varénicline (Champix®): rappel de lots dû à la présence de N-nitroso-varénicline dépassant la limite de la dose admissible.
- éthinyloestradiol + diénogest (Louise®): risque légèrement accru de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant une contraception hormonale combinée à base d'éthinyloestradiol + diénogest par rapport aux associations contenant de l'éthinyloestradiol + lévonorgestrel (voir aussi Folia novembre 2021).
- olaparib (Lynparza®): arrêt de la commercialisation du 50 mg et nouveau remboursement des 100 et 150 mg dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant.

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

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Les selumetinib (Selumetinib®), tebentafusp (Tebentafusp®), avalglucosidase alpha (Nexviadyme®), olipudase alpha et asciminib, non encore commercialisés, ont été approuvés dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Selumetinib®, Tebentafusp®, Nexviadyme®, olipudase alpha, asciminib.

### Sources spécifiques

- 1 Xofluza® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et.al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents, *N Engl J Med* 2018;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197
- 3 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et.al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9
- 4 Xofluza EMA-CHMP-public-assessment-report, Procedure No. EMEA/H/C/004974/0000, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 5 Baloxavir Marboxil (Xofluza) for Treatment of Influenza, *Med Lett Drugs Ther* 2018 Dec 3;60(1561): 193
- 6 Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et.al., Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts, *N Engl J Med* 2020;383(4):309-320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341
- 7 Baloxavir (Xofluza) for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza *Med Lett Drugs Ther* 2021 Jan 11; 63(1615):2
- 8 Lydisilka® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Drovelis® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 11 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 12 Estetrol/Drospirenone (Nextstellis) A new combination oral contraceptive. *Med Lett. Drugs.* (2021 June 28) 63 (1627) : 101-2.
- 13 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>
- 14 Estetrol combined with drospirenone : a new oral contraceptive with a favorable hemostatic profile. *Obstetrics and gynecology*, 2019, 133(SUPPL 1)
- 15 Nubeqa® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 16 Darolutamide (Nubeqa) for Prostate Cancer. *Med Lett Drugs Ther.* 2019 Dec 16;61(1587):201-2.
- 17 Darolutamide for prostate cancer. *Aust Prescr* 2020;43:173. First published 28 August 2020; <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.061>
- 18 Darolutamide (Nubeqa®) et cancer de la prostate non métastaté résistant à la castration. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (451) : 341
- 19 Nubeqa EPAR-Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 20 Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Journal Watch* september 9, 2020.
- 21 Rozlytrek® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 22 Entrectinib for non-small cell lung cancer and solid tumours. *Aust Prescr* 2020;43:214-5. First published 22 October 2020. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.066>

Pharmacovigilance

## Risque de thromboembolie veineuse associé aux contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de diénogest

En concertation avec l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), les firmes commercialisant les **préparations à base d'éthinylestradiol et de diénogest** ont émis une **DHPC** (Direct Healthcare Professional Communication) à destination des professionnels de santé concernant le **risque thromboembolique** associé à ces spécialités (Dienobel®, Louise®, Oedien® et Serisima Continu®).

Il s'agit de préparations monophasiques à usage oral qui ont pour indication la contraception et le traitement de l'acné modérée chez les femmes optant pour une contraception orale (synthèse du RCP).

Cette DHPC reprend les données de l'AFMPS mentionnées dans les Folia de décembre 2020 sur le risque thromboembolique associé aux contraceptifs estroprogestatifs. Selon ces données, le **risque est estimé à 8 à 11 cas pour 10 000 femmes utilisatrices d'estroprogestatifs contenant du diénogest**. Ceci représente un risque multiplié par 1,6 par rapport aux associations contenant du lévonorgestrel : risque estimé à 5 à 7 pour 10 000 utilisatrices pour les associations contenant du lévonorgestrel, du norgestimate (non commercialisé en Belgique) ou de la noréthistérone (uniquement en association avec l'estradiol comme traitement hormonal substitutif dans la ménopause). Pour les non-utilisatrices, ce risque est estimé à 2 pour 10 000, hors grossesse.

Les données concernent les associations contraceptives contenant de l'éthinylestradiol. Le diénogest existe aussi en association avec l'estradiol, pour lequel le risque thromboembolique n'est pour l'instant pas connu.

Lors de la prescription d'une contraception, il est important de tenir compte des contre-indications et facteurs de risque de thromboembolie veineuse et d'informer la patiente des symptômes qui doivent l'amener à consulter un médecin. Si la patiente fait le choix d'une association estroprogestative, la préférence doit être donnée aux associations dont le risque est le plus faible. Des informations pratiques et plus détaillées (notamment check-list pour le prescripteur et fiche patiente) peuvent être consultées dans les Folia de décembre 2020.

### Colophon

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

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

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

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.