

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Juillet-août 2015  
Volume 42  
Numéro 7

---

Influenza 2015-2016

> **p. 55**

---

Informations récentes juin 2015:  
vaccin hépatite A + fièvre  
typhoïde, dompéridone (rectal),  
théophylline (lib. prolongée),  
chlorhexidine (vaginal),  
phénéturide, protamine

> **p. 58**

---

Bon à savoir

- Commentaire: évaluation par le  
CBIP des médicaments à base  
de plantes

> **p. 59**

- Les médias ont récemment attiré  
l'attention sur la rosuvastatine  
(Crestor®): quelle est sa place  
parmi les statines?

> **p. 60**

- Avis du Conseil Supérieur de la  
Santé concernant la prophylaxie  
iodée en cas d'accident  
nucléaire

> **p. 61**

---

Pharmacovigilance: ambroxol  
et bromhexine: risque d'effets  
indésirables graves

> **p. 63**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

A partir de cette année, on dispose pour la vaccination contre la grippe de vaccins tétravalents, en plus des vaccins trivalents inactivés classiques utilisés depuis de nombreuses années. Par rapport aux vaccins trivalents, les vaccins tétravalents contiennent une composante supplémentaire contre l'influenza de type B. Il existe deux formes de vaccins tétravalents: un vaccin inactivé injectable et un vaccin vivant pour administration intranasale. Le groupe cible pour le vaccin tétravalent injectable inactivé est en principe le même que pour le vaccin trivalent classique. La protection supplémentaire contre l'influenza de type B que pourrait offrir le vaccin tétravalent semble plutôt marginale. Le coût est également comparable. Lorsque la mention « vaccin injectable contre l'influenza » ou « vaccin inactivé contre l'influenza » figure sur la prescription, le vaccin délivré peut être un vaccin trivalent ou un vaccin tétravalent. Le vaccin vivant administré par voie nasale a des indications spécifiques (enfants et adolescents). De plus amples informations à ce sujet se trouvent dans ce numéro des Folia.

La rosuvastatine occupe la deuxième place dans les dépenses de l'INAMI pour des principes actifs du secteur ambulatoire. La rosuvastatine est utilisée par environ autant de patients que l'atorvastatine et par 50% de plus de patients par rapport à la simvastatine. L'utilisation de la rosuvastatine devrait être moins importante qu'elle ne l'est en ce moment. Ce numéro des Folia apporte plus de précisions à ce sujet.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)  
CBIP  
c/o Campus Heymans - Blok B, 1<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

#### Administration et problèmes techniques

CBIP  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:

[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités  
reprises dans le Répertoire Commenté des  
Médicaments)

[administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be) (à propos des change-  
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du  
Répertoire; les changements d'adresse postale se  
font automatiquement par la Banque Carrefour de la  
Sécurité Sociale)

[informatique@cbip.be](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects  
techniques concernant le site Web et les versions  
électroniques du Répertoire)

### COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de  
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert  
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,  
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),  
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

---

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

---

Éditeur responsable:  
T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 31  
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-  
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises  
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Comme chaque année, nous consacrons un article sur l'influenza dans le numéro des Folia de juillet. L'attention est d'abord attirée sur les vaccins contre l'influenza, avec une discussion sur les vaccins « tétravalents » contre la grippe qui sont annoncés. L'article rappelle ensuite la place limitée des inhibiteurs de la neuraminidase.

### 1. Vaccins contre la grippe

Pour la saison grippale 2015-2016, deux vaccins « tétravalents » contre la grippe ont été annoncés en plus des vaccins « trivalents ». Ces vaccins tétravalents contiennent, par rapport aux vaccins trivalents, une composante supplémentaire du virus de l'influenza de type B. Pour la saison grippale 2015-2016, la composition suivante des vaccins tri- et tétravalents est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

- A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) ou une souche apparentée;
- B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "Ligne B Yamagata");
- pour les vaccins tétravalents: en plus, B/Brisbane/60/2008 ou une souche apparentée (appelée "Ligne B Victoria").

Les spécialités qui répondent aux normes de l'OMS pour 2015-2016 sont les suivantes (situation au 01/07/15); pour les informations pratiques, voir communiqué du 18/06/15 dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web.

- Vaccins trivalents: Intanza®, Vaxigrip®, Influvac S®.
- Vaccins tétravalents:
  - Alpharix Tetra®: un vaccin inactivé pour injection intramusculaire, enregistré pour l'utilisation chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans. Le

prix public est de 12,60 euros. Les conditions de remboursement pour Alpharix Tetra® sont les mêmes que pour les vaccins Influvac S® et Vaxigrip®. Lorsque le médecin mentionne sur la prescription « vaccin injectable contre la grippe » ou « vaccin inactivé contre la grippe » à la place d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer aussi bien un vaccin trivalent ou le vaccin Alpharix Tetra®.

- Fluenz Tetra®: un vaccin à base de virus grippaux vivants atténués pour administration intranasale, enregistré pour l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans inclus. On présume que ce vaccin vivant ne sera mis à disposition que de façon limitée (environ 7.000 doses) pour l'administration à des enfants appartenant à des groupes à risque. Le prix public est de 35,64 euros. Aucun remboursement n'est prévu (situation au 01/07/15).

Les informations suivantes sont parues dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/05/15.

#### 1.1. Vaccins tétravalents versus vaccins trivalents<sup>1</sup>

En comparaison avec les vaccins trivalents, les vaccins tétravalents contiennent une deuxième composante du virus de l'influenza de type B.

*Pourquoi une deuxième composante virale de l'influenza de type B ?*

Ces 25 dernières années, les principaux virus de l'influenza de type B circulants appartiennent à la "ligne B Victoria" ou la "ligne B Yamagata". Ces deux lignes du virus de l'influenza de type B diffèrent quant à leurs propriétés antigéniques, et la protection croisée entre les deux lignes virales est limitée. Au cours des dernières saisons grippales, les deux virus de l'influenza de type B circulaient souvent simultanément. Il est difficile de prévoir quels

1 *N Engl J Med* 2013 ;369 :2481-91 (doi: 10.1056/NEJMoa1215817) ; 2547-9 (doi: 10.1056/NEJMe1315317) ; *J Infect Dis.* 2013;208:539-40 (doi:10.1093/infdis/jit264)

virus de l'influenza de type B circuleront le plus fréquemment durant une saison déterminée.

*Quelles sont les preuves d'un avantage des vaccins tétravalents par rapport aux vaccins trivalents ?*

Il ressort d'études comparatives directes entre les vaccins trivalents et tétravalents que la réponse immunitaire aux composantes virales de l'influenza A et B communs est comparable; les vaccins tétravalents provoquent en outre une réponse immunitaire supérieure sur la composante virale de l'influenza de type B présente dans le vaccin tétravalent mais pas dans le vaccin trivalent. Il n'existe toutefois aucune étude comparative avec comme critère d'évaluation la morbidité ou la mortalité. Le profil d'innocuité des vaccins tétravalents et des vaccins trivalents semble comparable. L'avantage potentiel d'un vaccin tétravalent dépend également de la nature et de la virulence des virus de l'influenza qui circulent pendant une saison déter-

minée. Dans la plupart des saisons, les virus de l'influenza de type B circulent beaucoup moins fréquemment que les virus de l'influenza de type A. Au cours des quatre dernières saisons grippales, le pourcentage de virus de l'influenza de type B variait en Belgique entre 1,5 et 50 % des échantillons positifs pour le virus de l'influenza<sup>2</sup>. Les virus de l'influenza de type B appartenaient surtout, mais pas exclusivement, à la ligne B-Yamagata, présente dans le vaccin trivalent<sup>3</sup>. De plus, chez l'adulte, les virus de l'influenza de type B causent moins d'influenza sévère et moins d'épidémies massives par rapport aux virus de l'influenza de type A. Par contre, chez l'enfant, l'infection par les virus de l'influenza de type B semble avoir un impact plus important, de sorte que l'avantage potentiel d'un vaccin tétravalent est peut-être plus grand chez les enfants qui doivent être vaccinés en raison d'un risque accru.

### **Conclusion**

Les vaccins tétravalents limitent le risque d'inadéquation entre la composante virale de l'influenza de type B présente dans le vaccin, et les virus de l'influenza de type B circulants. Ceci peut en théorie présenter des avantages, mais dans la situation belge, il existe peu d'arguments pour privilégier clairement un vaccin tétravalent, certainement chez l'adulte.

### **1.2. Vaccins vivants (par voie nasale) versus vaccins inactivés (injectables)<sup>4</sup>**

En Belgique, la vaccination par les vaccins inactivés contre l'influenza chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée de manière systématique, mais seulement dans les groupes à risque suivants: (1) en cas d'affection chronique sous-jacente (même stabilisée) des poumons, du coeur, du foie, des reins, ainsi que de maladies métaboliques ou de troubles immunitaires (naturels ou induits) ou (2) en cas de traitement de longue durée par l'acide acétylsalicylique.

*Quelles sont les preuves d'un avantage de ce vaccin vivant (par voie nasale) dans les groupes à risque par rapport aux vaccins inactivés (injectables) ?*

- On ne dispose pas d'études avec Fluenz Tetra® portant sur des critères d'évaluations cliniques. Pour des données d'efficacité clinique, nous sommes renvoyés à des études effectuées avec Fluenz®, un vaccin vivant trivalent identique au Fluenz Tetra®, mis à part le fait que Fluenz® ne contient qu'une seule composante virale de l'influenza de type B (Fluenz® n'a jamais été commercialisé en Belgique).

- Avec le vaccin vivant Fluenz®, l'incidence de «grippe symptomatique, confirmée par la culture» était moins élevée par rapport à un vaccin inactivé (respectivement 3 à 5% et 6 à 10%; 3 études chez des enfants et des adolescents). Les études n'ont toutefois pas pu montrer de différence en termes d'hospitalisation, de nécessité de recourir à des antibiotiques ou d'exacerbations de

2 Environ 5% pendant la saison grippale 2011-2012, environ 50% en 2012-2013, environ 1,5% en 2013-2014 et environ 15% en 2014-2015 (source : <http://influenza.wiv-isp.be/fr/Pages/default.aspx>)

3 <http://influenza.wiv-isp.be/fr/Pages/default.aspx>

4 *La Revue Prescrire* 2013 ;33 :250-55 ; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Find Medicine > terme de recherche : « Fluenz tetra » et « Fluenz »

l'asthme. Dans ces études, le nombre d'enfants atteints d'affections chroniques sous-jacentes était limité; une seule étude portait sur des enfants atteints d'asthme léger à modérément sévère.

*Le vaccin vivant présente-t-il des contre-indications, effets indésirables et des mesures de précaution supplémentaires ?*

Tous les vaccins contre la grippe sont contre-indiqués chez les personnes allergiques aux œufs de poule ou aux protéines d'œuf de poule [voir aussi Folia d'avril 2013]. De plus, le vaccin vivant contre la grippe est contre-indiqué dans les situations suivantes.

– Immunodépression consécutive à une maladie (entre autres infection par le VIH, leucémie, lymphome) ou à un traitement immunosuppresseur (p.ex. par des corticostéroïdes par voie systémique à doses élevées, des inhibiteurs du TNF, le méthotrexate, des antitumoraux) [concernant la vaccination des patients immunodéprimés, voir Folia de mai 2010 et avril 2013].

– Traitement par l'acide acétylsalicylique (étant donné le risque théorique de syndrome de Reye lors de l'utilisation d'acide acétylsalicylique en cas d'infection causée par le virus de l'influenza).

L'emploi du vaccin vivant est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent atteint d'asthme sévère ou de wheezing, bien que ceux-ci représentent un groupe cible important pour la vaccination contre la grippe. Les effets indésirables du vaccin vivant consistent surtout en une congestion nasale, une rhinorrhée, une diminution de l'appétit, une sensation de faiblesse, des céphalées, des douleurs musculaires et de la fièvre (dans les études avec Fluenz®, plus fréquemment qu'avec un vaccin inactivé). Avec le vaccin vivant, il existe un risque théorique de transmission du virus vaccinal; il est dès lors recommandé, après la vaccination par Fluenz Tetra®, d'éviter pendant 1 à 2 semaines tout contact étroit avec des personnes atteintes d'une immunosuppression sévère; aucun cas de transmission d'influenza clinique n'est connu à ce jour.

### **Conclusion**

Avec les vaccins vivants contre la grippe, on observe un nombre moins élevé de cas de grippe par rapport aux vaccins inactivés, mais jusqu'à présent, il n'est pas prouvé que les vaccins vivants réduisent aussi davantage le risque de complications grippales sévères. Des études comparatives avec des critères d'évaluation cliniques, dans le groupe cible de la vaccination par des vaccins vivants contre l'influenza – à savoir les enfants et adolescents avec un risque de complications grippales sévères – sont nécessaires. C'est précisément chez certains de ces enfants (p.ex. ceux atteints d'immunosuppression ou d'asthme sévère), que le vaccin vivant est contre-indiqué. La facilité d'emploi par voie nasale ne modifie en rien le fait que le vaccin vivant n'a qu'une place limitée chez les enfants à risque élevé.

## **2. Inhibiteurs de la neuraminidase**

Sur base de la *Cochrane Review* concernant les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza® qui n'est plus disponible en Belgique), il a été conclu dans les Folia de juillet 2014 que l'avantage de ces médicaments est très limité. La *Cochrane Review* a montré qu'un traitement par l'oseltamivir chez l'adulte diminue la durée des symptômes d'environ 17 heures (lorsque le traitement est débuté dans les 48 heures après l'apparition

des symptômes), mais ceci au prix d'effets indésirables (surtout nausées et vomissements); un effet sur les complications de l'influenza n'a pas été démontré.

Une méta-analyse sur l'oseltamivir, parue cette année dans *The Lancet*<sup>5</sup>, montre des résultats plus favorables que la *Cochrane Review*, mais elle a toutefois fait l'objet de critiques<sup>6</sup>. Cette méta-analyse ne modifie donc pas la place donnée par le CBIP aux inhibiteurs de la neuraminidase.

5 *The Lancet* 2015;385:1729-37 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)), avec un commentaire 1700-02 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60074-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60074-5)) (publication online le 29/01/15)

6 *The BMJ* 2015;350:h537 (doi: [10.1136/bmj.h537](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h537)) et *The BMJ* 2015;350:h658 (doi: [10.1136/bmj.h658](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h658))

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **Hepatyrix®** (chapitre 12.1.3.10.) est un **vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde**. Ce vaccin peut être envisagé chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans devant être protégés à la fois contre l'hépatite A et contre la fièvre typhoïde, p. ex. en cas de voyage dans des pays où ces deux maladies sont endémiques. Ce vaccin combiné n'est pas plus efficace que l'administration des deux vaccins monovalents; il présente un risque élevé de réactions locales au site d'injection. Ce vaccin combiné ne permet pas une vaccination complète contre l'hépatite A et doit être précédé ou suivi d'une dose d'un vaccin monovalent contre l'hépatite A dans un délai de 6 à 12 mois. Pour la protection contre la fièvre typhoïde, il existe également un vaccin oral vivant dont l'efficacité et la durée d'action sont comparables au vaccin injectable.<sup>1</sup>

- Les **suppositoires Motilium®** (chapitre 3.4.1.) sont retirés du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de **dompéridone** à usage rectal. Des mesures restrictives concernant l'utilisation de la dompéridone ont été prises en 2014 en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies; celles-ci limitaient entre autres l'usage des suppositoires à base de dompéridone [voir Folia d'avril 2014].

- La spécialité **Theolair®** (chapitre 4.1.7.) à base de **théophylline à libération prolongée** est retirée du marché. La théophylline est toujours disponible sous forme de capsules à libération prolongée (Xanthium®). La théophylline a une marge thérapeutique-toxique étroite et le passage d'une spécialité à une autre doit donc se faire avec prudence. La place de la théophylline dans le traitement d'entretien de l'asthme et de la BPCO est limitée.

- La spécialité **Hibitane®** sous forme de **crème vaginale** (chapitre 6.1.3.) est retirée du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de **chlorhexidine** à usage vaginal. Une solution vaginale à base de povidone iodée peut être une alternative dans les indications restreintes d'un antiseptique par voie vaginale.

- La spécialité **Laburide®** à base de l'antiépileptique **phénéturide** (chapitre 10.7.2.4.) est retirée du marché. Vu sa toxicité, le phénéturide n'est certainement pas un premier choix dans la prise en charge de l'épilepsie.

- La spécialité **Protamine 1000®** (5.000UI/5 ml) est retirée du marché (chapitre 20.1.1.2.). La protamine est utilisée comme antidote de l'héparine, et est encore disponible sous le nom de spécialité Protamine Sulfaat Leo® (attention, le dosage est différent: pour Protamine Sulfaat Leo® 7.000 UI/5ml).

<sup>1</sup> La Revue Prescrire 2005;25:10

### COMMENTAIRE: ÉVALUATION PAR LE CBIP DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 04/05/15]

Notre texte paru dans les Informations récentes de septembre 2014 [voir Folia d'octobre 2014] concernant 'Donnafyta meno®', un médicament à base d'un extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappes), a été cité dans les *Annales Pharmaceutiques Belges* de décembre 2014. La conclusion du CBIP, à savoir que "ce produit n'est pas à recommander en raison du rapport bénéfice/risque et d'alternatives éventuelles", y est contestée. Les auteurs de l'article paru dans les *Annales* font référence à l'approbation de Donnafyta Meno® par l'Agence européenne des médicaments (*European Agency Medicine* ou EMA) sur base de la procédure d'enregistrement européenne pour les médicaments à base de plantes [voir Folia d'avril 2011]. Pour ce faire, l'EMA s'appuie sur la qualité garantie de la préparation à base de plantes, l'innocuité sur base des années d'expérience et - pour les médicaments à base de plantes avec *well-established use* tels que l'Actée à grappes - sur des études qui démontrent l'efficacité et l'innocuité. Selon le CBIP, les études disponibles sur l'Actée à grappes ne sont pas suffisamment convaincantes pour recommander le produit (information sur les études avec l'Actée à grappes sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > *Search for medicine* > terme de recherche : "cimicifuga").

Le résultat de l'évaluation d'un médicament par un organisme d'enregistrement (national ou européen) peut différer de

celui qui est donné par la rédaction d'une revue médicale indépendante comme les Folia. L'évaluation par la rédaction du CBIP repose en premier lieu sur les preuves disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité, sans qu'une approche spécifique ne soit utilisée pour les médicaments à base de plantes [voir Folia d'avril 2011] ou pour les médicaments homéopathiques [voir Folia de novembre 2010]. En ce qui concerne l'efficacité, il est tenu compte entre autres de la qualité des études, des sources d'erreurs possibles, de la population étudiée et de la pertinence clinique des critères d'évaluation. En ce qui concerne l'innocuité, on évalue les études effectuées dans le cadre de la demande d'autorisation (enregistrement) du médicament, ainsi que des données qui ont déjà éventuellement été rassemblées dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation. Le *prix* et la *facilité d'emploi* constituent d'autres critères. Bien que la *qualité galénique de la composition* soit également importante, le CBIP ne se prononce pas à ce sujet de manière systématique: pour les préparations qui sont autorisées comme médicament en Belgique, on peut considérer que leur qualité est garantie; une bonne qualité ne garantit toutefois pas un rapport coût/bénéfice favorable. Enfin, lors du positionnement d'un médicament, il est également tenu compte des alternatives thérapeutiques (leur rapport bénéfice/risque, leur coût et leur facilité d'emploi).

# LES MÉDIAS ONT RÉCEMMENT ATTIRÉ L'ATTENTION SUR LA ROSUVASTATINE (CRESTOR®): QUELLE EST SA PLACE PARMI LES STATINES?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 02/04/15]

- Un éditorial paru récemment dans *The BMJ* met en question la place de la rosuvastatine.
- Le bénéfice absolu des statines en prévention primaire d'évènements cardio-vasculaires est limité, et il n'y a dans ce cas pas de raison de recourir à un traitement hypolipidémiant intensif tel que la rosuvastatine à une dose journalière  $\geq 10$  mg.
- En prévention secondaire, un traitement hypolipidémiant intensif peut être indiqué mais cela implique une sélection rigoureuse et un suivi strict du patient. La rosuvastatine n'a cependant jamais été étudiée en prévention secondaire.
- Vu le manque d'études comparatives directes, il n'est pas clair actuellement si la rosuvastatine est plus souvent à l'origine d'un diabète ou d'une toxicité musculaire par rapport aux autres statines. Un risque plus élevé d'effets indésirables a toutefois généralement été démontré avec un traitement hypolipidémiant intensif.
- Le coût élevé de la rosuvastatine par rapport aux autres statines, mieux étudiées, restreint encore plus le champ d'application de cette molécule.

Un article paru récemment dans *The BMJ* (anciennement *British Medical Journal*) a fait l'objet d'une attention particulière dans la presse grand public<sup>1</sup>. Il s'agit d'un éditorial de la *Public Citizen*, l'organisation de consommateurs américaine, plaidant contre l'utilisation fréquente de la rosuvastatine (Crestor®) en raison du rapport bénéfice/risque négatif de ce produit. Les auteurs estiment que l'efficacité du médicament n'est pas suffisamment étayée et qu'il existe de plus en plus de preuves d'effets indésirables tels que diabète et toxicité musculaire.

## Quelques commentaires

### Efficacité

Les preuves de l'effet cardioprotecteur de la rosuvastatine sont en effet plus limitées par rapport aux autres statines. La seule étude avec des critères d'évaluation cardio-vasculaires est l'étude JUPITER dans laquelle

un effet protecteur de la rosuvastatine a été constaté en prévention primaire, c.-à-d. chez des personnes sans antécédents d'évènements cardio-vasculaires; cette étude a fait l'objet de beaucoup de discussions [voir Folia de février 2011]. La rosuvastatine n'a pas été étudiée en prévention secondaire, c.-à-d. chez des personnes avec des antécédents d'évènements cardio-vasculaires.

### Innocuité

- Un traitement par une statine peut, sur base de la diminution de LDL cholestérol obtenue dans les études cliniques, être qualifié de traitement intensif ou moins intensif. La rosuvastatine à une dose  $\geq 10$  mg/jour, l'atorvastatine à une dose  $\geq 20$  mg/jour et la simvastatine à une dose  $\geq 40$  mg/jour sont considérés comme des traitements intensifs (diminution d'environ 50 % du LDL cholestérol); ces mêmes molécules à doses plus faibles et les autres statines aux

1 *The BMJ* 2015;350:h1388 (doi: 10.1136/bmj.h1388)

2 [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm)

3 *The BMJ*. 2014;348:g3244 (doi: 10.1136/bmj.g3244)

4 [www.bnf.org](http://www.bnf.org) en [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) >lipid modification guideline 2014



doses recommandées (fluvastatine 40 mg/jour, pravastatine 10–40 mg/jour) sont considérées comme des traitements moins intensifs<sup>2,3,4</sup>.

– Il est connu que les statines (toutes molécules et doses) peuvent provoquer des effets indésirables tels qu'un diabète ou une toxicité musculaire; ces risques augmentent avec l'intensité du traitement<sup>5</sup> [voir aussi Folia de septembre 2011]. En raison du manque d'études comparatives directes, il n'est pas clair si ce risque est plus élevé avec la rosuvastatine qu'avec un autre traitement hypolipidémiant intensif<sup>6</sup>.

#### *Rapport bénéfice/risque*

– En prévention primaire, le bénéfice absolu d'un traitement par une statine (toutes molécules et doses) est limité [voir Folia de novembre 2012]. En cas de traitement intensif par une statine, comme la rosuvastatine à une dose journalière  $\geq 10$  mg, les risques entre autres de diabète et de toxicité musculaire chez ces personnes pourraient devenir plus importants que le bénéfice escompté. En prévention primaire, il n'y a donc aucune preuve

qu'un traitement hypolipidémiant intensif apporte un bénéfice supplémentaire.

– En prévention secondaire, c.-à-d. chez les personnes avec des antécédents d'événements cardio-vasculaires, le bénéfice avec n'importe quelle statine et à n'importe quelle dose est cependant beaucoup plus important et contrebalance clairement le risque d'effets indésirables. Pour un certain nombre de ces patients à risque élevé, un traitement hypolipidémiant intensif peut être indiqué, mais ici aussi le bénéfice escompté doit être mis en balance avec les risques potentiels et il convient de suivre de près la survenue éventuelle d'une toxicité musculaire ou d'un diabète.

#### *Coût*

La rosuvastatine coûte 2 à 5 fois plus cher qu'un traitement par une autre statine mieux étudiée. Le remboursement de la rosuvastatine représentait en 2013, en chiffres absolus, le second poste de dépenses de l'INAMI en ce qui concerne les médicaments utilisés dans le secteur ambulatoire<sup>7</sup>.

5 JAMA. 2011 Jun 22;305:2556–64 (doi: 10.1001/jama.2011.860)

6 Am J Cardiol. 2013;111:1123–3 (doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037)

7 www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot-2014-03-FR.pdf

## Bon à savoir

### AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ CONCERNANT LA PROPHYLAXIE IODÉE EN CAS D'ACCIDENT NUCLÉAIRE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/04/15]

En cas d'accident nucléaire, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande l'administration d'iode stable (sous forme d'iodure de potassium) dans les groupes à risque (enfants, femmes enceintes et femmes allaitantes) dans un rayon allant jusqu'à 100 km des installations nucléaires; dans un rayon de 20 km, la recommandation d'administrer de l'iode à toutes les personnes, sauf contre-indication, reste d'application. Les réactions allergiques à l'iode sont rares et les antécédents de réactions allergiques à des produits de contraste iodés ou après application locale de povidone iodée ne constituent pas des contre-indications. Chez les patients de plus de 40 ans, il convient d'être attentif à l'existence éventuelle de pathologies thyroïdiennes pouvant contre-indiquer l'administration d'une dose élevée d'iode.

A l'occasion du quatrième anniversaire de l'accident de Fukushima, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a rendu récemment un avis sur la protection de la thyroïde en cas d'accident nucléaire.<sup>1</sup>

La protection de la glande thyroïde contre les isotopes radioactifs de l'iode est importante pour prévenir le développement de cancers thyroïdiens. Outre les mesures de mise à l'abri, voire d'évacuation, l'administration rapide d'iode stable visant à saturer la glande thyroïde est recommandée dans la zone exposée, en particulier chez les enfants, surtout en bas âge, les femmes enceintes et les femmes allaitantes. Dans les Folia d'avril 2011, un article a déjà été consacré aux modalités pratiques de la prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire. Le présent article attire l'attention sur les principaux points actualisés dans l'avis du CSS.

- Le plan d'urgence national actuel prévoit la distribution d'iode stable dans les ménages et les collectivités situées dans les zones dites de planification, c.-à-d. dans un rayon de 20 km autour d'une centrale nucléaire et de 10 km pour les installations nucléaires de Fleurus. Selon les autorités européennes en matière de radioprotection, la mise à l'abri et l'administration d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire pourraient être nécessaires pour les groupes à risque, c.-à-d. les enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes, dans un rayon allant jusqu'à 100 km des installations nucléaires; dans un rayon de 20 km, la recommandation d'administrer de l'iode à toutes les personnes, sauf contre-indication, reste d'application. On utilise des comprimés de 65 mg d'iodure de potas-

sium (équivalent à 50 mg d'iode). La posologie recommandée est la suivante: jusqu'à 1 mois: ¼ comprimé; de 1 à 36 mois: ½ comprimé; de 3 à 12 ans: 1 comprimé; de 13 à 40 ans: 2 comprimés en 1 prise; chez les femmes enceintes ou allaitantes (même chez les femmes âgées de plus de 40 ans): 2 comprimés en 1 prise.

- En ce qui concerne le risque d'allergie à l'iode, le CSS confirme que le risque de réactions anaphylactiques à l'iode ne peut pas être exclu mais est très rare. Des réactions d'hypersensibilité cutanée sont plus fréquentes mais sans gravité. Les antécédents de réactions allergiques aux produits de contraste iodés (à base d'iode organique) utilisés en imagerie médicale, de dermatites de contact et de réactions d'irritation après application d'antiseptiques locaux à base de povidone iodée n'indiquent pas une allergie à l'iode et ne constituent donc pas des contre-indications à l'administration d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire.
- Chez les personnes de plus de 40 ans, l'administration de doses élevées d'iode doit se faire avec prudence étant donné le risque élevé de pathologies thyroïdiennes méconnues pouvant prédisposer à une hyperthyroïdie sévère avec des conséquences graves. Le CSS recommande dès lors chez les personnes de plus de 40 ans résidant dans les zones dites de planification autour des sites nucléaires, d'être attentif à l'existence éventuelle d'une affection thyroïdienne pouvant contre-indiquer la prise prophylactique d'une dose élevée d'iode. Cela doit être recherché activement par la palpation thyroïdienne lors d'une consultation ou par un

1 Publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 9275 via [www.HGR-CSS.be](http://www.HGR-CSS.be), ou lien direct : [www.health.belgium.be/internet2Ptd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19101670.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Ptd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19101670.pdf)

dosage de la TSH lors d'une prise de sang éventuelle. Le CSS ne conseille pas un dépistage systématique par échographie, celui-ci étant très sensible et susceptible de produire de nombreux faux positifs.

- Le risque de cancer thyroïdien en cas d'accident nucléaire est plus élevé en cas de carence iodée, et il est donc recommandé de veiller à avoir un apport suffisant en iode.

## Communiqué par le Centre de pharmacovigilance

### AMBROXOL ET BROMHEXINE: RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

L'ambroxol est utilisé comme expectorant (Surbronc®) et pour traiter les maux de gorge (Mucoangin®). La bromhexine qui est métabolisée entre autres en ambroxol, est utilisée comme expectorant (Bisolvon®, Bromhexine EG® et Toularynx Bromhexine®). Ces médicaments sont en vente libre (OTC).

Des réactions anaphylactiques telles que choc anaphylactique, œdème de Quincke, rash, urticaire mais aussi des réactions cutanées sévères (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) telles que érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées avec l'ambroxol et la bromhexine. Le Comité pour l'Évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a procédé à une évaluation des données disponibles et a conclu qu'il existe en effet un risque de tels effets indésirables avec l'ambroxol et la bromhexine, mais que ce risque semble faible et que l'incidence exacte de ces effets indésirables n'est pas connue<sup>1</sup>. Des informations sur ces effets indésirables seront ajoutées ou renforcées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice pour le public. En cas d'apparition de rash ou de lésions des muqueuses au niveau de la bouche, de la

gorge, du nez, des yeux et des parties génitales, le traitement doit être arrêté immédiatement. Lors de la survenue d'une réaction anaphylactique, l'administration d'adrénaline, d'un antihistaminique H<sub>1</sub>, d'un corticostéroïde ou d'un β<sub>2</sub>-mimétique peut être nécessaire (voir aussi Intro.7.3. dans le Répertoire).

#### Commentaire du CBIP

On ne dispose pas d'études rigoureuses concernant l'efficacité des mucolytiques et des expectorants administrés par voie orale. Dans des affections telles que la bronchite aiguë ou chronique, la BPCO ou les bronchectasies, un effet cliniquement pertinent n'a pas été démontré<sup>2</sup>. Pour l'ambroxol et la bromhexine, il existe en outre, comme discuté ci-dessus, un risque – quoique faible – d'effets indésirables graves. Chez les enfants de moins de 2 ans, tous les mucolytiques et expectorants sont contre-indiqués [voir Folia de septembre 2013]; chez les enfants plus âgés et les adultes, on ne dispose cependant pas non plus de données suffisantes pour recommander l'utilisation de tels produits. On a toutefois parfois recours à l'administration de mucolytiques en aérosol chez des patients atteints de mucoviscidose.

1 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search document library > mot-clé: "ambroxol" ou "bromhexine"

2 *Clinical Evidence* 2011;06:1508 ; 2015;02:1507 ; 2011;06:1502; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD001287 (doi:10.1002/14651858.CD001287.pub4) ; 2014, Issue 5. Art.No.: CD001289 (doi:10.1002/14651858.CD001289.pub2) ; 2014, Issue 3. Art.No.: CD006088 (doi:10.1002/14651858.CD006088.pub4)

