

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Octobre 2015
Volume 42
Numéro 9

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

> **p. 73**

Vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte

> **p. 75**

Informations récentes septembre 2015: fumarate de diméthyle, védolizumab, ivermectine, propranolol 80 mg à libération prolongée, uméclidinium, canagliflozine + metformine, contraceptif oral à cycle étendu, Humalog® 200 U/ml, prégabaline, vaccins mis à disposition par les Communautés

> **p. 78**

Contraceptifs oraux et risque de thromboembolie veineuse

> **p. 80**

Pharmacovigilance: vaccination contre le rotavirus et risque d'invagination intestinale

> **p. 81**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Chaque année, les Folia d'octobre font le point sur base de publications récentes concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Cette démarche garde toute son utilité, comme le montrent les indicateurs de BAPCOOC concernant la consommation d'antibiotiques et la résistance antibactérienne. Il n'y a pas d'arguments scientifiques justifiant les différences en matière de consommation d'antibiotiques en Belgique par rapport aux autres pays européens. La consommation élevée de quinolones en Belgique, en particulier, est injustifiable et dangereuse.

Les recommandations sur la vaccination doivent également être régulièrement évaluées et révisées. C'était récemment le cas pour les recommandations sur la vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte, suite à la publication des résultats de l'étude CAPITA, la première étude avec des critères d'évaluation cliniques portant sur le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent chez des adultes. Quelles sont les répercussions de celle-ci pour la pratique ? Le CBIP s'efforce de fournir autant que possible des informations étayées pouvant être utiles lors de la décision de vacciner. Souvent, force est de constater que bon nombre de données font défaut. Dans les Folia et le Répertoire, nous nous efforçons de situer les données disponibles dans leur contexte, en tenant compte bien entendu des éventuels bénéfices immédiats ou ultérieurs sur la santé non seulement pour l'individu mais également en termes de santé publique.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

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

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

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 (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)

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGÜES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIÈRE LIGNE

Le mois d'octobre est le moment choisi pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Cette année, l'attention est attirée plus particulièrement sur le choix empirique d'un antibiotique en cas de suspicion de pneumonie acquise en communauté, sur la place limitée des antibiotiques dans la sinusite aiguë et sur la phénoxyméthylpénicilline comme antibiotique de premier choix en cas de pharyngite bactérienne à streptocoque β hémolytique du groupe A, C ou G. De plus, nous discutons les indicateurs de la *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC) relatifs à la consommation d'antibiotiques et à la résistance antibactérienne en Belgique.

Traitement empirique de la pneumonie acquise en communauté

En cas de suspicion de pneumonie acquise en communauté (CAP), un traitement antibiotique doit être instauré, et le choix de celui-ci se fait généralement de manière empirique. Le *New England Journal of Medicine*¹ a publié récemment les résultats d'une étude randomisée en grappes² réalisée aux Pays-Bas ayant évalué trois stratégies d'antibiothérapie empirique (bêta-lactame, bêta-lactame + macrolide, quinolone). Il s'agissait d'adultes avec une suspicion de CAP nécessitant une antibiothérapie et une hospitalisation [c.-à-d. des formes sévères de CAP]. Pour les bras traités par un bêta-lactame, les investigateurs pouvaient choisir entre l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide

clavulanique ou une céphalosporine de 3^e groupe. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité à 90 jours. Les résultats indiquent la non-infériorité d'une antibiothérapie empirique par un bêta-lactame par rapport à l'association bêta-lactame + macrolide, ou à une quinolone en monothérapie. De plus, les patients traités par un bêta-lactame en monothérapie ne présentaient pas une plus longue durée d'hospitalisation ou un risque accru de complications. Ces résultats obtenus aux Pays-Bas ne peuvent toutefois pas être simplement extrapolés à d'autres pays vu les résistances variables d'un pays à l'autre.

En Belgique, les recommandations de BAPCOC pour la pratique ambulatoire³ préconisent l'amoxicilline à dose élevée (3 g par jour) comme antibiotique de première intention en cas de suspicion de pneumonie acquise en communauté chez les patients sans comorbidité. En présence d'une comorbidité, l'amoxicilline + acide clavulanique est à préférer. Les macrolides et les quinolones ne sont pas des antibiotiques de premier choix étant donné leurs effets indésirables et le risque de développement de résistance [voir Folia d'octobre 2012 et d'octobre 2014].

Sinusite aiguë infectieuse

*La Revue Prescrire*⁴ a rappelé récemment encore que l'évolution d'une sinusite aiguë infectieuse est généralement spontanément favorable, et qu'une antibiothérapie ne se justifie que chez certains patients à risque élevé de complica-

1 *N Engl J med* 2015; 372:1312-23 (doi: 10.1056/NEJMoa140630)

2 Une étude randomisée en grappes est une étude dans laquelle l'unité de randomisation n'est pas un individu mais un groupe d'individus (randomisation collective).

3 Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire 2012. BAPCOC. www.health.belgium.be/antibiotics

4 *La Revue Prescrire* 2015; 35:367-70

tions, c.-à-d. les patients immunodéprimés ou avec des symptômes très sévères (fièvre très élevée, douleurs faciales ou céphalées intenses, troubles oculaires ou neurologiques). Lorsqu'un antibiotique s'avère nécessaire, l'amoxicilline à raison de 3 g par jour par voie orale pendant 5 à 7 jours reste le traitement de premier choix [voir aussi Folia d'octobre 2012 et BAPCOC³].

Phénoxyméthylpénicilline dans la pharyngite bactérienne aiguë

La phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V) est un premier choix dans les rares cas où une antibiothérapie se justifie dans la pharyngite bactérienne à streptocoque β hémolytique du groupe A, C ou G. La phénoxyméthylpénicilline est disponible en spécialité sous forme de comprimés (Peni-Oral®) et le sirop peut être prescrit en magistrale⁵. Des lecteurs nous ont signalé que l'exécution d'une telle préparation magistrale n'est pas toujours facile à obtenir chez le pharmacien entre autres vu le coût élevé d'une unité de phénoxyméthylpénicilline et sa courte durée de conservation. Il faut néanmoins signaler qu'un pharmacien ne peut pas refuser l'exécution d'une prescription pour des raisons économiques. Selon BAPCOC, la phénoxyméthylpénicilline reste le premier choix; en cas d'indisponibilité de la phénoxyméthylpénicilline, le céfadroxil est une alternative.³

Indicateurs de la consommation d'antibiotiques et de la résistance antibactérienne en Belgique

Outre l'émission de recommandations et l'organisation de campagnes de sensibilisation, BAPCOC a également pour mission de collecter les données disponibles et de publier des rapports concernant

la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques en Belgique.⁶ Dans le secteur ambulatoire, la consommation d'antibiotiques évaluée par le nombre de *Defined Daily Dose* (DDD)⁷ ou de conditionnements a baissé en 2011-2012 de 36% par rapport à 1999-2000, mais reste assez stable ces dernières années et à un niveau élevé par rapport à d'autres pays européens; on note surtout en Belgique une consommation trop élevée des quinolones.

En ce qui concerne la résistance antibactérienne, on relève en Belgique une évolution favorable pour les pneumocoques et *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA), mais ce sont actuellement surtout les bactéries Gram négatif productrices d'*extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) ou de carbapénémases qui posent le plus de problèmes en matière de résistance.

Dans sa note stratégique pour la législature 2014-2019, BAPCOC a rédigé un plan stratégique national de lutte contre les organismes multirésistants avec des actions spécifiques dans les secteurs hospitalier, ambulatoire et vétérinaire. En ce qui concerne le secteur ambulatoire, les objectifs visés sont les suivants:

- diminution de la consommation totale d'antibiotiques qui représente actuellement plus de 800 prescriptions pour 1.000 habitants par an à 600 prescriptions d'ici 2020, et à 400 prescriptions d'ici 2025;
- diminution de la consommation des quinolones qui représente actuellement environ 10% de la consommation totale d'antibiotiques à 5% d'ici 2018;
- augmentation du rapport de la consommation de l'amoxicilline par rapport à celle de l'amoxicilline + acide clavulanique qui est actuellement de 50/50 à 80/20 d'ici 2018.

5 Formulaire thérapeutique magistral via www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/distribution/Formulaire_Therapeutique_Magistral/

6 www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dgl1/@acutecare/documents/ie2divers/19100224_fr.pdf

7 Voir Folia d'avril 2006

VACCINATION CONTRE LES PNEUMOCOQUES CHEZ L'ADULTE

L'étude CAPITA, menée chez des adultes immunocompétents âgés de plus de 65 ans, montre qu'une primovaccination par 1 dose du vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13), offre une protection partielle contre les pneumonies acquises en communauté (CAP) et les infections invasives à pneumocoques par les types de pneumocoques présents dans le PCV13. Le Conseil Supérieur de la Santé en Belgique a, entre autres suite à cette étude, révisé ses recommandations sur la vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte: la vaccination est désormais recommandée jusqu'à l'âge de 85 ans, et pour la primovaccination, l'administration séquentielle du PCV13 et du vaccin antipneumococcique 23-valent (PPV23) est recommandée pour tous les groupes-cibles.

Certaines questions concernant la vaccination antipneumococcique chez l'adulte restent sans réponse, p.ex. en ce qui concerne l'impact sur la mortalité liée aux infections à pneumocoques ou le bénéfice chez les patients à risque élevé tels les patients immunodéprimés ou présentant une asplénie. Vu la sévérité potentielle des infections à pneumocoques chez les patients à risque élevé, ceux-ci restent le groupe-cible prioritaire pour la vaccination. Pour les autres groupes-cibles, une évaluation du bénéfice, des risques et du coût est indiquée, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires. Toute suspicion d'infection par des pneumocoques doit, même chez les personnes vaccinées, être traitée de manière adéquate et sans délais.

Pour la vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte, il existe deux types de vaccins: un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent (PPV23; Pneumovax 23®) et un vaccin polysaccharide conjugué 13-valent (PCV13; Prevenar 13®). Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du vaccin polysaccharidique conjugué 10-valent (PCV10; Synflorix®) ne mentionne comme indication que l'usage chez l'enfant jusqu'à l'âge de 5 ans.

L'étude CAPITA a été discutée dans les Folia de janvier 2014; il s'agit de la première étude avec le PCV13 portant sur des critères d'évaluation cliniques chez l'adulte. Cette étude vient d'être publiée¹. C'est entre autres à la suite de cette étude que le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a

modifié ses recommandations au sujet de la vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte². Le CSS a également révisé récemment ses recommandations sur la vaccination contre les pneumocoques chez l'enfant et l'adolescent; cet avis a fait l'objet d'un communiqué le 29/06/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web.

L'étude CAPITA

L'étude CAPITA est une étude randomisée, en double aveugle, réalisée avec le PCV13 (Prevenar 13®) chez des adultes immunocompétents âgés de 65 ans ou plus qui n'avaient jamais été vaccinés auparavant contre les pneumocoques; la proportion de personnes présentant une comorbidité était limitée. Environ 69 % des patients étaient

1 *N Engl J Med* 2015;372:1114-25 (doi:10.1056/NEJMoa1408544), avec courriers de lecteurs 2015;373:91-3 (doi:10.1056/NEJMc1505366)

2 Avis CSS 9210", via www.health.belgium.be/filestore/19100960_FR/CSS_9210_pneumoadultes_light.pdf

âgés entre 65 et 75 ans; environ 28 % entre 75 et 85 ans; 3,5 % des patients avaient plus de 85 ans. Les personnes résidant en maison de repos étaient exclues de l'étude. Cette étude, sponsorisée par le fabricant du vaccin, a été menée aux Pays-Bas. Les patients recevaient 1 dose du vaccin ou un placebo, et étaient suivis pendant 4 ans en moyenne.

- Le *critère d'évaluation primaire* était la prévention d'un premier épisode de pneumonie acquise en communauté (CAP), invasive (c.-à-d. associée à une bactériémie) ou non invasive (c.-à-d. sans bactériémie), causée par des types de pneumocoques présents dans le vaccin ("vaccin type CAP"). Un premier épisode est survenu chez 49 patients (environ 0,1%) dans le groupe PCV13 (n=42.240) et chez 90 patients (environ 0,2%) dans le groupe placebo (n=42.256). Cela revient à un effet préventif de 45,6% (intervalle de confiance à 95% 21,8 à 62,5). Le *Number Needed to Treat* ou NNT était de 1.031 sur une période de 4 ans.
- Un *critère d'évaluation secondaire* était la prévention d'un premier épisode d'« infection à pneumocoques invasive par des types de pneumocoques présents dans le vaccin ». Un premier épisode est survenu chez 7 patients dans le groupe PCV13 et chez 28 patients dans le groupe placebo. Cela revient à un effet préventif de 75 % (intervalle de confiance à 95 % 41,4 à 90,8). Le NNT était de 2.012 sur une période de 4 ans.
- L'étude n'a pas montré de bénéfice sur les critères d'évaluation "CAP non invasive par des pneumocoques (n'importe quel type)" et « *all cause CAP* » (c.-à-d. CAP due aussi bien à les pneumocoques qu'à d'autres germes). Il n'était pas possible de

se prononcer quant à un effet sur la mortalité par CAP (vu le nombre trop restreint de cas fatals). Un effet sur la mortalité totale n'a pas non plus été constaté.

- Les effets indésirables dans le groupe des patients vaccinés consistaient en des réactions locales (surtout de la douleur au site d'injection), et – moins fréquemment – des réactions systémiques (surtout douleurs musculaires et fatigue, rarement fièvre).

Les changements dans la fiche de vaccination du CSS

Les changements sont les suivants.

- Extension de la limite d'âge pour la vaccination jusqu'à l'âge de 85 ans (antérieurement, jusqu'à 75 ans).
- Modification du schéma de vaccination.
 - Pour la primovaccination, on recommande actuellement pour les trois groupes-cibles [c.-à-d. (1) « patients à risque élevé » âgés entre 19 et 85 ans (p.ex. patients immunodéprimés ou présentant une asplénie), (2) adultes âgés entre 50 et 85 ans présentant une comorbidité et (3) personnes en bonne santé âgées entre 65 et 85 ans] 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'1 dose de PPV23. Antérieurement, deux options étaient proposées chez les personnes en bonne santé de plus de 65 ans: soit seulement 1 dose de PCV23, soit l'administration de 1 dose de PCV13 suivie de 1 dose de PPV23.
 - Chez les personnes qui ont déjà été vaccinées antérieurement avec le PPV23, l'avis n'est pas modifié: vaccination unique par PCV13, au moins 1 an après la dernière vaccination par le PPV23.
- Chez les personnes de plus de 50 ans présentant une comorbidité et chez les

personnes de plus de 65 ans en bonne santé, un rappel n'est plus recommandé (antérieurement, un rappel unique avec PPV23). Chez les « patients à risque élevé », l'avis n'est pas modifié: un rappel tous les 5 ans avec PPV23.

Commentaire du CBIP

- L'étude CAPITA permet de démontrer pour la première fois que la vaccination des adultes contre les pneumocoques (en particulier avec le vaccin conjugué PCV13) ne protège pas seulement contre les infections invasives à pneumocoques, mais également contre la pneumonie acquise en communauté (CAP) par des types de pneumocoques présents dans le vaccin. Pour le PPV23, un effet protecteur n'a été démontré que pour les infections à pneumocoques invasives, pas pour la CAP.

- La protection des vaccins antipneumococciques n'est que partielle et uniquement dirigée contre les types de pneumocoques présents dans le vaccin. De plus, aucun bénéfice n'a été démontré en ce qui concerne la mortalité liée aux infections à pneumocoques ou l'incidence de la CAP quelle qu'en soit la cause.

- Même après l'étude CAPITA, on ne dispose pas de preuves rigoureuses en ce qui concerne la protection du PCV13 et du

PPV23 chez les patients présentant une comorbidité importante et chez les « patients à risque élevé » (p.ex. les patients immunodéprimés ou présentant une asplénie). Les « patients à risque élevé » restent toutefois le groupe-cible prioritaire pour la vaccination, même si la réponse immunitaire et la durée de protection pourraient être moindres. Dans les autres groupes-cibles et surtout chez les personnes de plus de 65 ans en bonne santé, il convient de tenir compte du bénéfice, des risques et du coût dans la décision de vacciner, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires.

- PCV13 et PPV23 couvrent ensemble une grande partie des souches responsables des infections invasives à pneumocoques chez l'adulte en Belgique (85 % des cas sur base de chiffres durant la période 2009-2011³). Un suivi épidémiologique reste toutefois important étant donné qu'un glissement des souches pathogènes et une augmentation des infections par des sérotypes qui ne sont pas présents dans les vaccins ont été rapportés chez des enfants vaccinés par des vaccins antipneumococciques conjugués (« remplacement de sérotype »).

- Toute suspicion d'infection par des pneumocoques doit, même chez les personnes vaccinées, être traitée de manière adéquate et sans délais.

3 Euro Surveill. 2014;19(31):pii=20869 (via www.eurosurveillance.org)

ERRATUM

Dans la rubrique « Informations récentes » des Folia d'avril 2015, une erreur s'est glissée à propos des doses de l'association de bismuth + métronidazole + tétracycline (Tryplera®, chapitre 3.1.3.). Il convient de lire: 3 capsules 4 fois par jour, soit 12

capsules par jour (correspondant à une dose journalière de **1.680 mg de sous-citrate de bismuth** (= 480 mg d'oxyde de bismuth), 1,5 g de métronidazole et 1,5 g de tétracycline) pendant 10 jours.

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

- Le **fumarate de diméthyle** (**Tecfidera**®; chapitre 12.3.2.17.) est un immunomodulateur proposé en monothérapie par voie orale dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec alternance de poussées et de rémissions (*Relapsing-Remitting MS*). Les résultats de deux études randomisées contrôlées par placebo indiquent une diminution statistiquement significative du taux annuel de poussées chez les patients traités par le fumarate de diméthyle, mais le bénéfice est faible (moins de 0,2 poussée/an). Un effet sur l'aggravation de l'invalidité à long terme n'est pas démontré. Les principaux effets indésirables du fumarate de diméthyle consistent en des bouffées de chaleur, des troubles gastro-intestinaux, des troubles cutanés, une lymphopénie avec un risque accru d'infections, des troubles rénaux et une augmentation des transaminases hépatiques. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements de la sclérose en plaques, tel l'interféron β , et il n'est pas prouvé que le fumarate de diméthyle apporte une plus-value en termes d'efficacité ou d'innocuité. La place du fumarate de diméthyle dans la sclérose en plaques n'est donc pas encore claire.¹

- Le **védoлизumab** (**Entyvio**®▼; chapitre 12.3.2.18.) est un anticorps monoclonal immunosuppresseur proche du natalizumab (Tysabri®, utilisé dans la SEP). Le védoлизumab est proposé dans le traitement des formes actives modérées à sévères de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements (voir

chapitre 3.7. dans le Répertoire). Les résultats de trois RCT ont montré un taux de rémission plus élevé avec le védoлизumab par rapport au placebo, mais un effet sur le risque de complications ou la nécessité d'une intervention chirurgicale n'a pas été démontré, et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements. Les effets indésirables du védoлизumab consistent essentiellement en des réactions liées à la perfusion, une sensibilité accrue aux infections et une toxicité hépatique. Le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive observé avec le natalizumab incite à la prudence. Il n'est pas prouvé que le védoлизumab apporte une plus-value par rapport aux inhibiteurs du TNF dans les formes graves de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse.²

- L'**ivermectine** (**Soolantra**®; chapitre 15.12.) est un antiparasitaire qui présente également des propriétés anti-inflammatoires. L'ivermectine est utilisée *par voie orale* dans le traitement de la gale [voir Folia d'avril 2015 ; les comprimés d'ivermectine ne sont pas disponibles en Belgique]. L'ivermectine sous forme de *crème* à 1% présentée ici, est utilisée, et raison d'une application par jour, dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée. Ses effets indésirables consistent en: irritation cutanée, prurit, sensation de brûlure, sécheresse cutanée. Il n'est pas prouvé que l'ivermectine apporte une plus-value par rapport au métronidazole à usage local dans le traitement de la rosacée.³

1 *Australian Prescriber* 2013; 36 ; *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 813 ; *Drug and Therapeutics Bulletin* 2014; 52: 105-108 ; *Pharma Selecta* 2013; 29:47-49

2 *La Revue Prescrire* 2015 ; 35 : 263-264 ; *Pharma Selecta* 2014 ; 30 : 68-71

3 *Worst Pills, Best Pills* avril 2015

- Les comprimés de **propranolol à 80 mg à libération prolongée** (chapitre 1.5.), qui avaient été retirés du marché en juin 2014 [voir Folia de juillet 2014], sont à nouveau disponibles sous le nom de spécialité Propranolol Teva®.

- L'**uméclidinium (Incruse®▼)**; chapitre 4.1.2.2.) est un anticholinergique à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonist* ou *LAMA*) utilisé en inhalation dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'uméclidinium était déjà disponible en association avec le vilantérol, un β_2 -mimétique à longue durée d'action, sous le nom de spécialité Anoro® [voir Folia de mars 2015]. L'uméclidinium expose aux mêmes effets indésirables que les autres anticholinergiques inhalés (tels que sécheresse de la bouche, candidose orale, palpitations, constipation, rétention urinaire), et il n'est pas prouvé que l'uméclidinium apporte une plus-value par rapport à ceux-ci.⁴

- **Vokanamet®▼** (chapitre 5.1.10.) est une association fixe de **canagliflozine** (une gliflozine, chapitre 5.1.9.) + **metformine** (chapitre 5.1.2.). Les gliflozines (syn. inhibiteurs du SGLT2) exercent leur effet hypoglycémiant en diminuant l'absorption rénale de glucose provoquant ainsi une glucosurie. La posologie est de 100 à 300 mg (canagliflozine) en deux prises. Les effets indésirables sont ceux des constituants, et la prudence s'impose particulièrement chez les patients avec une diminution de la fonction rénale vu le risque de troubles rénaux et d'acidocétose [voir aussi « Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines » dans les Folia de septembre 2015]. Le bénéfice d'une telle association fixe en termes d'observance doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la dose.

- **Seasonique®▼** (chapitre 6.2.1.1.) est un **contraceptif oral à cycle étendu**, à prendre en continu pendant trois mois. La posologie de Seasonique® est la suivante:

1 comprimé à base de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylestradiol pendant 84 jours, suivi de 1 comprimé à base de 0,01 mg d'éthinylestradiol pendant 7 jours au cours desquels surviennent les menstruations; puis le traitement est poursuivi sans interruption. La pilule à cycle étendu diminue la fréquence des menstruations par rapport à une pilule monophasique classique, mais elle est associée à un risque accru de spotting. Il n'est pas prouvé que la pilule à cycle étendu soit plus efficace qu'une pilule monophasique classique utilisée en continu, c.-à-d. sans interruption entre les cycles. De plus, son prix pour une même durée d'utilisation est nettement supérieur à celui d'une pilule monophasique classique.

- La spécialité **Humalog®**, à base d'**insuline lispro** (chapitre 5.1.1.1.), déjà disponible en stylo injectable pré-rempli à une concentration de 100U/ml, est maintenant aussi disponible à une concentration plus élevée de **200 U/ml**. Cette forme plus concentrée est destinée aux patients nécessitant des doses quotidiennes supérieures à 20 unités d'insuline ultrarapide. Pour les deux concentrations, les stylos pré-remplis permettent de choisir le nombre d'unités à administrer; lors du passage d'une concentration à une autre, aucune conversion de dose ne doit donc être effectuée. La solution d'insuline lispro à 200 U/ml ne peut donc être administrée qu'au moyen du stylo pré-rempli correspondant, et elle ne peut en aucun cas être transférée dans un autre dispositif d'administration. Afin de minimiser les risques d'erreur et de confusion, il est important d'en informer les patients.

- Le remboursement de la **prégabaline (Lyrica®)**, chapitre 10.7.2.3.) dans l'indication des douleurs neuropathiques ne se fait plus selon le chapitre IV mais selon le chapitre I (c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin conseil) (remboursement en catégorie b). En l'absence de données comparatives, il n'est

pas facile de situer la place de la prégabaline par rapport aux antidépresseurs tricycliques et à la gabapentine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Son coût est en outre beaucoup plus élevé par rapport aux autres traitements [voir la Fiche de transparence « Prise en charge des douleurs neurogènes » et les Folia d'avril 2006].

- Plusieurs changements sont survenus récemment dans les **vaccins mis à disposition gratuitement par les Communautés dans le cadre de la vaccination de base des enfants et des jeunes**: voir tableau ci-

dessous. Pour plus de détails, nous renvoyons aux communiqués du 29/06/15 (concernant la Communauté flamande) et du 10/09/15 (concernant la Communauté française) dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web. Vous y trouverez aussi quelques commentaires concernant le remplacement du Prevenar13® par Synflorix® en Communauté flamande (voir communiqué du 29/06/15) et concernant l'indisponibilité temporaire du Tetravac® en Belgique (voir communiqué du 10/09/15).

En Communauté flamande	En Communauté française
<ul style="list-style-type: none"> - Priorix® est remplacé par M.M. R.Vax Pro® - Infanrix-IPV® est remplacé par Tetravac® - Prevenar13® est remplacé par Synflorix® 	<ul style="list-style-type: none"> - Infanrix Hexa® est remplacé par Hexyon® - Menjugate® est remplacé par Neisvac-C® - Imovax polio® et Tedivax pro adulto® ne sont plus mis à disposition gratuitement.

CONTRACEPTIFS ORAUX ET RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

Les estroprogestatifs exposent à un risque de thromboembolie veineuse et ce risque est, par rapport aux contraceptifs de deuxième génération (contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone comme progestatif), plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène comme progestatif) et probablement aussi avec les contraceptifs à base de drospirénone ou de cyprotérone [voir Répertoire, chapitre 6.2.1. et les Folia de novembre 2011 et de février 2013]. Les résultats d'une large étude observationnelle parue récemment dans *The BMJ*¹ rapportent que chez les femmes qui prenaient un contraceptif oral à base de **désogestrel** ou de **gestodène**, mais aussi à base de **cyprotérone** ou de **drospirénone**, le risque de thromboembolie veineuse était quatre fois supérieur par rapport aux femmes qui ne prenaient pas de contraceptif oral, et 1,5

à 1,8 fois supérieur par rapport aux femmes qui prenaient un contraceptif oral de deuxième génération. Il s'agit d'une étude cas-témoins qui a évalué plus de 10.000 cas de thromboembolie veineuse chez des femmes âgées de 15 à 49 ans. Il convient toutefois dans ce type d'études observationnelles de tenir compte de l'existence possible de biais et de facteurs confondants, par ex. du fait que les pilules à base de cyprotérone ou de drospirénone sont plus souvent utilisées chez des femmes présentant de l'acné, un hirsutisme ou un syndrome des ovaires polykystiques, des affections peuvent être associées à un risque accru de thromboembolie veineuse.² Ces résultats confirment encore une fois qu'aucune association estroprogestative n'a un meilleur rapport bénéfice/risque que les associations estroprogestatives monophasiques de deuxième génération qui restent le premier choix.

1 *BMJ* 2015; 350:h2135 (doi:10.1136/bmj.h2135)

2 *BMJ* 2015; 350:h3303 (doi:10.1136/bmj.h3303)

VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE

[Voir aussi les communiqués du 14/07/15 et du 30/07/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]

Le risque d'invagination intestinale peut être accru dans les premiers jours qui suivent la vaccination contre le rotavirus (vaccins disponibles: Rotarix®, Rotatec®); l'augmentation du risque est estimée entre 1 et 5 cas pour 100.000 enfants vaccinés [voir Folia de septembre 2014 et Répertoire chapitre 12.1.1.10.]. En France, le *Haut Conseil de la santé publique* (un organe consultatif scientifique comparable au Conseil Supérieur de la Santé en Belgique) a décidé en avril 2015 d'arrêter le programme de vaccination généralisée des nourrissons contre le rotavirus¹. Cette décision fait suite à une analyse effectuée par les autorités de la santé françaises, des données disponibles en matière de risque d'invagination intestinale après vaccination contre le rotavirus. La décision de ne plus recommander la vaccination généralisée en France repose sur les éléments suivants: (1) des complications graves d'invagination intestinale, parmi lesquelles deux décès en France, ont été rapportées, bien qu'un lien de causalité avec le vaccin n'ait pas toujours pu être établi; (2) il ne semble pas possible de définir les facteurs de risque d'invagination intestinale après vaccination contre le rotavirus; (3) on présume que les cas d'invagination intestinale après vaccination contre le rotavirus sont plus graves que les cas survenant "spontanément" (ce qui pourrait s'expliquer par une prise en charge tardive en raison d'un diagnostic tardif). Il est toujours possible de procéder en France à la vaccination de manière individuelle.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge a publié récemment une réaction à cette décision en

France: selon le CSS, le rapport bénéfice/risque des vaccins contre le rotavirus reste positif, et le CSS ne modifie pas sa recommandation de vaccination généralisée des nourrissons contre le rotavirus^{2,3}. Chez les enfants qui ont récemment été vaccinés contre le rotavirus, il est important d'être attentif à des plaintes pouvant évoquer une invagination intestinale telles que douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, selles sanguinolentes, ballonnements abdominaux, fièvre élevée. Toute suspicion d'invagination intestinale suite à la vaccination contre le rotavirus sera de préférence notifiée au Centre de Pharmacovigilance (en utilisant la fiche jaune imprimée ou via www.fichejaune.be).

Commentaire du CBIP

- La vaccination contre le rotavirus est efficace pour prévenir des formes sévères de gastro-entérite due au rotavirus et diminuer le nombre d'hospitalisations. Dans l'absolu, l'avantage est toutefois modeste dans les pays industrialisés comme la Belgique, étant donné que le risque de complications graves d'une infection par le rotavirus est très faible dans de tels pays. Un effet favorable sur la mortalité n'a pas été constaté, mais les études n'avaient pas suffisamment de puissance statistique pour pouvoir évaluer la mortalité.⁴

- Cela explique pourquoi le rapport coût/bénéfice de la vaccination contre le rotavirus dans des pays comme le nôtre, est moins favorable que dans des pays avec un moindre niveau de soins de santé primaires.

1 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501

2 <http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887.pdf>

3 Les vaccins contre le rotavirus ne sont pas mis à disposition gratuitement par les Communautés; ils sont toutefois partiellement remboursés (catégorie bf) chez les enfants de moins de 6 mois.

4 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art.No.: CD008521. DOI:10.1002/14651858.CD008521.pub3.; ISP, <https://www.wiv-isp.be/SiteCollectionDocuments/Maladies%20infectieuses%20pédiatriques%20à%20prévention%20vaccinale%20Rapport%20annuel%202013.pdf> (p. 90 à 95) ; *BMJ* 2012;345:e4752 (doi:10.1136/bmj.e4752), avec éditorial e5286 (doi:10.1136/bmj.e5286)

