

Folia

Pharmacotherapeutica

Avis du Conseil Supérieur de la Santé en matière de vaccination

> **p. 28**

Avis du Conseil Supérieur de la Santé concernant l'usage de dentifrices fluorés

> **p. 31**

En bref : traitement antibiotique versus appendicectomie

> **p. 31**

Tiotropium: aussi dans l'asthme ?

> **p. 32**

Prise en charge de l'hypotension orthostatique

> **p. 33**

Informations récentes mars 2013

> **p. 34**

En bref

- Corticostéroïdes et effets indésirables neuropsychiatriques

> **p. 35**

- Corticostéroïdes inhalés et effet sur la taille finale à l'âge adulte

> **p. 35**

Pharmacovigilance:

- Communiqué de l'afmps: complément à la lettre sur les contraceptifs oraux combinés et le risque de thromboembolie veineuse

> **p. 36**

- Pandemrix® et narcolepsie

> **p. 36**

Périodique mensuel
Avril 2013
Volume 40
Numéro 4

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

- Les réactions anaphylactiques après une vaccination sont extrêmement rares. Néanmoins, il est important de savoir dans quelles circonstances le risque d'une telle réaction est accru, et quels sont les allergènes pouvant être impliqués. De cette manière, on peut alors prendre des mesures appropriées et garantir une sécurité maximale. Les connaissances concernant la prise en charge du choc anaphylactique ne sont cependant pas toujours au point, vu que ce problème ne survient que très rarement. Une autre problématique est celle de la vaccination d'un patient immunodéprimé. Le présent numéro apporte quelques éclaircissements sur ces sujets sur base de deux avis publiés par le Conseil Supérieur de la Santé.
- L'hypotension orthostatique survient assez fréquemment, mais on ne trouve que peu de données étayées concernant sa prise en charge. Pour les rares médicaments dont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprend comme indication l'hypotension orthostatique, on ne retrouve pas d'études convaincantes permettant de les recommander comme traitements efficaces. Ce numéro des Folia aborde de manière critique les possibilités de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de l'hypotension orthostatique.
- Ces derniers temps, on entend beaucoup parler des contraceptifs estroprogestatifs dans la presse destinée au grand public, particulièrement en ce qui concerne leur risque de thromboembolie veineuse. Il est important de connaître leurs effets indésirables afin de pouvoir choisir le médicament ayant le meilleur rapport bénéfices/risques. Le présent numéro attire l'attention sur les informations à prendre en compte ou non avant de prescrire une association estroprogestative à visée contraceptive.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8ème 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 changements
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)

COMITE DE REDACTION

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, M.L. Bouffiuox
(Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep
(Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit
Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen,
R. Vander Stichele (Université Gent), 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
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ EN MATIÈRE DE VACCINATION

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié récemment deux avis en matière de vaccination. Ces deux avis sont commentés ici.

Publication n° 8802 “Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants” (<http://tinyurl.com/CSS-8802-anaphylaxie>)

Le choc anaphylactique est une complication connue mais extrêmement rare pouvant survenir à la suite d’une vaccination. Sur l’ensemble des vaccinations, l’incidence est estimée à 0,65 cas par million de doses administrées; en ce qui concerne la vaccination rougeole-rubéole-oreillons (RRO) en particulier, elle est estimée à 10 cas par million de doses.

Allergènes présents dans les vaccins susceptibles de provoquer un choc anaphylactique

Il s’agit des allergènes suivants (les vaccins contenant les allergènes concernés sont mentionnés entre parenthèses, situation au 01/01/13). En ce qui concerne le *thiomersal* et les *sels d’aluminium*, seules des réactions allergiques locales ont été rapportées, et pas de réactions systémiques.

- *Antibiotiques*
 - *Néomycine* (Boostrix Polio®, FSME Immun®, Havrix®, Imovax Polio®, Infanrix Hexa®, Infanrix-IPV®, Inflexal V®, Intanza®, MMR VaxPro®, Priorix®, Priorix Tetra®, Provarivax®, Rabipur®, Revaxis®, Tetravac®, Twinrix®, Vaccin Rabique Mérieux HDCV®, Varilrix®, Vaxigrip®);
 - *Polymyxine B* (Boostrix Polio®, Imovax Polio®, Infanrix Hexa®, Infanrix-IPV®, Inflexal V®, Revaxis®, Tetravac®);
 - *Streptomycine* (Imovax Polio®, Revaxis®, Tetravac®).
- *Gélatine* (Provarivax®, MMR Vax pro®).

- *Levure* (Engerix B®, Fendrix®, Gardasil®, HBVaxPro®, Infanrix Hexa®, Twinrix®).
- *Latex dans les protecteurs d’aiguilles et les pistons* (FSME Immun®, Menjugate®, Menveo®).
- *Protéines d’œuf de poulet* (vaccins contre la grippe α -Rix®, Inflexal V®, Influxac S®, Intanza® et Vaxigrip®, Epaxal®, Stamaril®).

La quantité de protéines d’œuf de poulet dans ces vaccins peut provoquer des problèmes chez les personnes allergiques aux œufs. En revanche, le CSS affirme que le vaccin RRO peut être administré à des personnes allergiques aux œufs de poule sans précautions particulières, même si elles ont présenté antérieurement une réaction anaphylactique suite à la consommation d’œufs. En effet, les composants des vaccins contre la rougeole et les oreillons sont actuellement fabriqués à partir de cultures de fibroblastes d’embryons de poulet et la concentration en protéines d’œuf de poulet est trop faible pour pouvoir provoquer des allergies. Le vaccin contre la rage Rabipur® et le vaccin contre l’encéphalite à tiques FSME Immun® sont eux aussi fabriqués à partir de cultures de fibroblastes d’embryons de poulet, et l’on peut donc déduire que ces vaccins peuvent aussi être administrés de manière sûre chez les personnes allergiques aux œufs de poule. Il faut souligner que dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des

vaccins RRO (MMR VaxPro®, Priorix®, Priorix Tetra®), ainsi que dans le RCP de Rabipur® et de FSME Immun®, figure encore une mise en garde concernant la possibilité de réactions d'hypersensibilité chez les personnes ayant des antécédents d'allergie aux œufs.

Précautions

- Le CSS insiste sur la nécessité, avant toute vaccination, de vérifier systématiquement s'il y a des antécédents de choc anaphylactique lié à une dose précédente du vaccin ou d'hypersensibilité potentielle à des allergènes pouvant provoquer un choc anaphylactique.

- Lorsque rien n'indique un risque accru de choc anaphylactique, la vaccination peut être effectuée en ambulatoire. Le CSS conseille toutefois de garder les enfants sous surveillance pendant 15 minutes après la vaccination, d'avoir de l'épinéphrine (adrénaline) sous la main afin de pouvoir administrer les premiers soins le cas échéant, et d'avoir à disposition un moyen de communication pour pouvoir appeler les services de secours.

- En cas de risque accru de choc anaphylactique, on s'efforcera d'obtenir une anamnèse plus approfondie. La vaccination peut éventuellement être envisagée en milieu hospitalier. La vaccination est contre-indiquée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique suite à l'administration d'une dose précédente du vaccin, ou ayant des antécédents de choc anaphylactique lié aux allergènes précités.

Prise en charge du choc anaphylactique

- Le traitement du choc anaphylactique est décrit dans le Répertoire, chapitre Intro.7.3.

- L'épinéphrine (adrénaline) constitue la pierre angulaire du traitement du choc anaphylactique. Dans la pratique ambulatoire, l'administration intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse est préférable; l'administration intraveineuse ne peut être réalisée que par une équipe spécialisée, sous monitoring cardiaque. Le CSS conseille d'utiliser de l'épinéphrine sous forme d'ampoules à 1 mg/ml (Adrenaline Tartrate Sterop®). Il existe également des auto-injecteurs à usage unique contenant 0,15 ou 0,3 mg d'épinéphrine par dose, mais selon le CSS, l'utilisation de tels auto-injecteurs peut être préjudiciable dans le cadre du choc anaphylactique après vaccination vu la dose fixe d'épinéphrine, l'aiguille courte et la durée de conservation limitée.

La dose d'épinéphrine est de 0,01 mg/kg (maximum 0,5 mg) d'une solution 1/1.000 (c.-à-d. une solution à 1 mg/ml), ce qui correspond aux posologies spécifiques suivantes en fonction de l'âge:

< 1 an	0,05 - 0,1 ml
1 - 2 ans (\pm 10 kg)	0,1 ml
2 - 3 ans (\pm 15 kg)	0,15 ml
4 - 6 ans (\pm 20 kg)	0,2 ml
7 - 10 ans (\pm 30 kg)	0,3 ml
11 - 12 ans (\pm 40 kg)	0,4 ml
13 ans et plus	0,4 - 0,5 ml

En l'absence d'amélioration clinique, la dose peut être répétée après 5 minutes.

Publication n° 8561 “Vaccination d’enfants et d’adultes immunodéficients et malades chroniques ” (<http://tinyurl.com/CSS-8561-vacc-immuno>)

- Chez les patients immunodéprimés suite à une maladie ou à un traitement immunosuppresseur, il convient en cas de vaccination de mettre en balance le bénéfice escompté et le risque d’effets indésirables. Chez ces patients, la réponse immunitaire aux vaccins vivants et non-vivants peut être diminuée. De plus, en cas d’administration de vaccins vivants, il existe un risque d’infection disséminée due au virus vaccinal. La publication du CSS donne des recommandations concernant l’administration de vaccins vivants et non-vivants dans un certain nombre de situations spécifiques telles que l’infection par le VIH, la transplantation d’organes solides, la transplantation de moelle osseuse et de cellules souches et les maladies chroniques associées à une immunosuppression limitée (telles que le diabète, l’insuffisance rénale).

- La vaccination chez les patients immunodéprimés a été discutée dans les Folia de mai 2010; la vaccination chez les patients immunodéprimés suite à une infection par le VIH a été abordée dans les Folia de mai 2008. Les recommandations mentionnées dans ces articles restent d’actualité et correspondent à l’avis formulé par le CSS.

- Il est difficile de tirer des conclusions univoques sur l’efficacité de la vaccination chez les patients immunodéprimés. Ceci a rarement été étudié de manière directe (c.-à.-d. en mesurant le nombre de cas de

maladies). Dans un nombre limité de situations, la réponse à la vaccination a été évaluée par la détermination des anticorps, mais ce n’est pas toujours la manière optimale d’évaluer la protection réelle conférée par la vaccination.

- La publication du CSS donne aussi des recommandations concernant la vaccination des personnes de l’entourage immédiat d’un patient immunodéprimé.

- Une vaccination annuelle contre l’influenza est conseillée chez les personnes de l’entourage immédiat.
- Chez les cohabitants, on conseille également la vaccination contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et contre la varicelle si ceux-ci ne sont pas encore immunisés contre ces infections.
- Les personnes de l’entourage immédiat qui reçoivent un vaccin vivant tel que le vaccin RRO, le vaccin contre la varicelle, le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin oral contre la fièvre typhoïde ou le vaccin contre le rotavirus, ne doivent en principe pas éviter le contact avec un patient immunodéprimé, sauf si elles développent un rash après la vaccination RRO ou la vaccination contre la varicelle; après une vaccination contre le rotavirus, il est recommandé de renforcer les mesures d’hygiène pendant au moins une semaine (éviter le contact avec les selles de l’enfant vacciné).

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ CONCERNANT L'USAGE DE DENTIFRICES FLUORÉS

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié en 2011 l'avis «Fluor(ure) en prévention de la carie dentaire » (sur www.css-hgr.be, terme de recherche “fluorure”; avis n° 8671, décembre 2011). Ces recommandations concernent l'usage quotidien de dentifrice fluoré et reposent en grande partie sur les recommandations de l'*European Academy of Paediatric Dentistry* [*Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:129-35]. L'objectif

est d'obtenir une protection maximale contre les caries tout en limitant au maximum le risque de fluorose (émail tacheté).

Le tableau ci-dessous reprend les recommandations actuelles et les différences par rapport aux recommandations antérieures telles que mentionnées dans les Folia de juin 2009 et dans l'édition 2012 du Répertoire Commenté des Médicaments.

Recommandations actuelles (2011)	Anciennes recommandations
- Dès la percée de la première dent de lait jusqu'à l'âge de 2 ans: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 500 à 1.000 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: taille d'un petit pois)	Auparavant: 1 fois par jour
- Dès l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 6 ans: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1.000 à 1.450 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: taille d'un petit pois)	Auparavant: max. 1.000 ppm de fluorure
- Dès l'âge de 6 ans et adultes: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1.450 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: 1 à 2 cm)	Auparavant: 3 fois par jour

En bref

- L'appendicectomie est proposée traditionnellement comme traitement de premier choix de l'appendicite aiguë. Bien qu'il s'agisse généralement d'une intervention simple, des complications (infections, adhérences cicatricielles) peuvent toutefois survenir. Une méta-analyse de quatre études randomisées contrôlées a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un **traitement antibiotique versus appendicectomie** chez 900 adultes hospitalisés pour une appendicite aiguë non compliquée confirmée par imagerie médicale [*BMJ* 2012;344:e2156 (doi:10.1136/bmj.e2156)]. Les résultats après un an de suivi révèlent que l'appen-

dicectomie a pu être évitée chez 63% des patients traités par antibiotiques (généralement en intraveineux). Le risque de complications (appendicite perforée, péritonite, infection de plaie) était également plus faible chez les patients traités par antibiotiques. Ces résultats obtenus chez l'adulte ne peuvent toutefois pas être extrapolés à la prise en charge de l'appendicite aiguë chez l'enfant ou chez la femme enceinte. D'autres études s'avèrent nécessaires avant de généraliser l'antibiothérapie comme première approche de l'appendicite aiguë non compliquée, confirmée par imagerie médicale.

TIOTROPIUM : AUSSI DANS L'ASTHME?

Le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action, est utilisé dans la BPCO. On s'intéresse à l'usage du tiotropium comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère. Deux études ont été publiées récemment à ce sujet. Des études complémentaires s'avèrent toutefois nécessaires avant de pouvoir déterminer la place exacte du tiotropium dans l'asthme.

Le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action, est utilisé depuis plusieurs années déjà dans la BPCO. Un traitement d'entretien par le tiotropium ou par un autre bronchodilatateur à longue durée d'action est recommandé chez les patients atteints de BPCO moyennement sévère à très sévère (stade II à IV), lorsqu'une dyspnée se manifeste lors des activités quotidiennes malgré l'utilisation selon les besoins (c.-à-d. lorsque les symptômes l'exigent) d'un bronchodilatateur à courte durée d'action [Recommandations de GOLD 2011 (via www.goldcopd.org) et Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 4.1.]

On s'intéresse actuellement aussi à l'usage du tiotropium comme traitement adjuvant (« *add-on* ») chez les patients atteints d'asthme sévère. Les résultats de deux études randomisées en double aveugle, de méthodologie identique, ont été publiées récemment. Ces études ont évalué le tiotropium chez des patients asthmatiques (âge moyen 53 ans) qui présentaient une obstruction persistante des voies aériennes malgré un traitement par un corticostéroïde inhalé + un β_2 -mimétique à longue durée d'action [*NEJM* 2012;367:1198-207 (doi:10.1056/NEJMoa1208606)]. Le tiotropium sous forme d'aérosol doseur (Spiriva Respimat®), associé à un corticostéroïde inhalé + un β_2 -mimétique à longue durée d'action, a retardé l'apparition d'une première exacerbation sévère, par rapport à un traitement uniquement par un corticostéroïde inhalé + un β_2 -mimétique à longue durée d'action (délai de 282 jours contre 226 jours), et a exercé de plus un effet favorable modeste sur le VEMS.

L'auteur d'un éditorial à ce sujet [*NEJM* 2012;367:1257-9 (doi:10.1056/NEJMe1209381)] attire l'attention sur un certain nombre de limites de ces études. Les études concernaient des patients atteints d'une obstruction persistante des voies aériennes. Or, il n'est pas facile de distinguer les patients asthmatiques présentant une obstruction persistante des voies aériennes et les patients atteints de BPCO, ce qui pourrait expliquer la bonne réponse aux anticholinergiques dans ces études. Les résultats ne peuvent donc pas être simplement généralisés aux patients présentant un asthme réversible.

Par ailleurs, dans le cadre de la BPCO, il existe des suspicions d'une mortalité accrue avec le tiotropium sous forme d'aérosol doseur (Spiriva Respimat®); la prudence est donc de rigueur, surtout chez les patients atteints de troubles du rythme cardiaque [voir Folia de janvier 2012 et *Brit Med J* 2012;345:e7390 (doi:10.1136/bmj.e7390)]. Les deux études sur le tiotropium dans l'asthme ne révèlent pas d'augmentation de la mortalité, mais les patients qui avaient des antécédents de maladies cardiaques en étaient exclus. L'usage du tiotropium dans l'asthme n'est pas repris comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Spiriva® et n'est pas mentionné non plus dans les dernières recommandations de GINA concernant l'asthme (www.ginasthma.org) ou de la *British Thoracic Society* (sur www.sign.ac.uk). Des études complémentaires s'avèrent nécessaires avant de pouvoir déterminer la place exacte du tiotropium dans l'asthme, et dans l'attente de celles-ci, l'usage de tiotropium dans l'asthme n'est pas conseillé.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

Malgré l'incidence élevée de l'hypotension orthostatique, il existe peu de données permettant d'étayer le traitement de celle-ci. Une attention particulière doit être accordée aux mesures non médicamenteuses telles que l'information du patient; augmenter l'apport en sel, porter des bas de contention et dormir avec la tête du lit surélevée peut être utile. En présence de symptômes sévères, un traitement par la fludrocortisone peut être instauré, en association à une consommation suffisante de sel et d'eau.

L'hypotension orthostatique s'observe fréquemment chez les personnes âgées et peut occasionner des chutes et des syncopes. L'hypotension orthostatique est définie par une diminution de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg, ou par une diminution de la pression diastolique d'au moins 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage de la position assise ou couchée à la position debout. La relation entre cette baisse de tension mesurée et les symptômes orthostatiques du patient tels que les vertiges, n'est cependant pas claire. Ces symptômes orthostatiques sont davantage liés au risque de chute et de syncope qu'à la baisse de tension mesurée; ceux-ci constituent dès lors le principal critère d'évaluation dans les études portant sur les médicaments contre l'hypotension.

Un groupe d'investigateurs écossais a récemment regroupé toutes les études contrôlées par placebo concernant la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de l'hypotension orthostatique [*Age and Ageing* 2012;41:587-94]. Les études étaient très hétérogènes en ce qui concerne les populations étudiées et les critères d'évaluation; une analyse globale des résultats ("pooling") n'a donc pas été possible. Les études étaient généralement de petite taille et de faible qualité méthodologique. En ce qui concerne l'effet sur la *baisse de tension mesurée*, des bandes compressives au

niveau des membres inférieurs paraissent efficaces. Certains médicaments tels que l'indométacine ou la yohimbine (qui ne sont toutefois pas enregistrés dans cette indication) ont également un tel effet. En ce qui concerne l'effet sur les *symptômes orthostatiques*, on ne disposait pas de preuves suffisantes ni pour le traitement non médicamenteux, ni pour le traitement médicamenteux y compris pour l'étiléfrine (Effortil®) ou la dihydroergotamine (Dihydroergot®, Dystonal®), les seuls médicaments enregistrés en Belgique pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique. L'utilisation de pindolol, un bêta-bloquant avec une activité sympathomimétique intrinsèque, est déconseillée: son efficacité n'est pas suffisamment étayée et son effet bradycardisant peut aggraver les symptômes [*Eur J Neurol* 2006;13:930-6; *N Engl J Med* 2008;358:615-24]. Les auteurs concluent que, dans l'attente d'études de bonne qualité, le traitement optimal de l'hypotension orthostatique reste incertain.

Les directives insistent sur l'importance des mesures non médicamenteuses, comme apprendre au patient à ne pas se lever brutalement mais à s'asseoir d'abord puis à se lever lentement, à dormir avec la tête du lit surélevée, à porter des bas de contention ou des bandes compressives, et à envisager d'arrêter progressivement les médicaments susceptibles d'être à l'origine des troubles

orthostatiques (tels que les antihypertenseurs ou les antiangoreux). En ce qui concerne le traitement médicamenteux de l'hypotension orthostatique, les directives préconisent surtout, bien que cela ne soit pas suffisamment étayé, l'utilisation d'acétate de fludrocortisone, un minéralocorticoïde, en association à une consommation suffisante de sel et

d'eau. Il convient toutefois de tenir compte ici des effets indésirables tels que l'hypokaliémie, l'œdème et l'hypertension en position couchée. La fludrocortisone peut être prescrite sous forme magistrale à la dose de 0,1 à 0,3 mg par jour ("gélules à 0,1 mg de fludrocortisone acétate FTM").

Informations récentes mars 2013

Les « Informations Récentes » d'avril 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et seront publiées dans les Folia de mai 2013.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **fosaprépitant (Ivemend®▼)**; chapitre 3.4.4.) est une prodrogue de l'aprépitant qui est rapidement transformée en apnépitant après administration par voie intraveineuse. Le fosapnépitant (à usage intraveineux) tout comme l'apnépitant (Emend®, par voie orale) sont des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs de la neurokinine NK₁. Ils sont indiqués, en association à un antagoniste de la 5-HT₃ et à un corticostéroïde dans la prévention des nausées et des vomissements induits par certaines chimiothérapies moyennement à hautement émétisantes. Les effets indésirables et les interactions du fosapnépitant sont comparables à ceux de l'apnépitant (entre autres hoquet, constipation, élévation des enzymes hépatiques, interactions au niveau du CYP3A4 et du CYP2C9); le fosapnépitant expose de plus à des réactions au site d'injection et des réactions d'hypersensibilité liées à la présence d'un excipient (poly-

sorbate 80) dans la préparation injectable. Le fosapnépitant est incompatible avec les solutions de Hartmann et de Ringer Lactate. Le fosapnépitant est réservé à l'usage hospitalier.

- La spécialité **Danatrol®** à base de **danazol** (un inhibiteur de la sécrétion hypophysaire de LH et FSH; chapitre 5.3.6.) est retirée du marché en Belgique. Le danazol a des indications limitées telles que l'endométriome, la maladie fibrokystique, mais aussi l'œdème angio-neurotique héréditaire pour lequel on ne dispose pas toujours d'alternative. La spécialité est encore toujours disponible dans d'autres pays tels que la France, l'Espagne et l'Italie, et peut donc être importée de l'étranger par le pharmacien sur base d'une déclaration du médecin (voir www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf) en respectant la réglementation en vigueur (loi du 29/03/12 ; article 44).

- Selon les auteurs d'une étude récente [*Am J Psychiatry* 2012;169:491-7 (doi:10.1176/appi.ajp.2011.11071009)], il convient d'être attentif aux changements de comportement chez les patients traités par des corticostéroïdes, et il est important d'en informer le patient et sa famille. L'euphorie, l'agitation, l'insomnie et les réactions psychotiques sont des effets indésirables connus des corticostéroïdes [voir Répertoire Commenté des Médicaments]. Dans cette étude, l'incidence d'un certain nombre d'**effets indésirables neuropsychiatriques** survenus lors d'un **traitement par des corticostéroïdes par voie orale** a été évaluée à partir d'une base de données électronique anonyme de patients suivis en pratique générale au Royaume-Uni de 1990 à 2008. L'incidence des effets neuropsychiatriques graves chez ces patients était de 22,2 cas pour 100 personnes par année de traitement. Par rapport

aux personnes ne prenant pas de corticostéroïdes, les personnes traitées par des corticostéroïdes avaient un risque 7 fois plus élevé de suicide ou de tentative de suicide, et un risque 4 à 5 fois plus élevé de manie, de délire, de confusion ou de désorientation; le risque de dépression était quasiment doublé, et le risque de trouble panique augmentait environ de moitié. Le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques était plus élevé en cas d'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes (p. ex. > 40 mg de prednisolone par jour ou équivalent) et d'antécédents de troubles neuropsychiatriques. Vu les limites d'une telle étude d'observation, ces résultats ne permettent pas de tirer des conclusions définitives et les chiffres ne sont donnés qu'à titre indicatif. Par ailleurs, selon l'avis d'un expert, il n'est pas prouvé que l'administration intermittente de corticostéroïdes réduise ce risque.

- Les **corticostéroïdes inhalés** constituent le premier choix pour le traitement d'entretien de l'asthme persistant. Chez les enfants, un ralentissement de la croissance peut être observé pendant les premières années de traitement par ces médicaments, mais des données indiquent que la vitesse de croissance se normalise ensuite. On peut donc se demander si un tel traitement a un impact sur **la taille finale à l'âge adulte**. Dans deux études antérieures sur le budésonide, il a été suggéré que les enfants atteignaient la taille adulte normale, ou tout au moins que l'on s'attendait à ce qu'ils l'atteignent [voir Folia d'avril 2001]. Dans une étude récente à ce sujet, il a toutefois été observé que la taille finale à l'âge adulte était un peu moins grande chez les personnes ayant pris du budésonide (400 µg p.j.) pendant 4 à 6 ans dans l'enfance, que chez celles ayant reçu un placebo: 171,1 cm par rapport à 172,3 cm (différence -1,2 cm;

intervalle de confiance à 95 % -1,9 à -0,5 cm) [*New Engl J Med*.2012;367:904-12; doi:10.1056/NEJMoa1203229]. La différence était plus marquée chez les filles et lorsque le traitement était instauré avant la puberté. La méthodologie de cette étude est plus solide que celle des études précédentes, entre autres en termes de composition des groupes-témoins et en termes de suivi, mais ici aussi des facteurs incontrôlables peuvent avoir influencé les résultats. Si les corticostéroïdes inhalés ont un effet sur la taille finale à l'âge adulte, celui-ci est donc minime et ne contrebalance pas l'effet positif chez les enfants présentant un asthme persistant; par ailleurs, un contrôle insuffisant de l'asthme peut aussi avoir un impact négatif sur la croissance. Cette étude apporte toutefois un argument supplémentaire pour rechercher la plus faible dose efficace, en particulier chez les enfants avant la puberté.

Communiqué de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)

COMPLÉMENT À LA LETTRE SUR LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS ET LE RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

[Voir aussi communiqué du 04/03/13 dans la rubrique "Bon à savoir" sur le site Web du CBIP]

En janvier 2013, l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) a envoyé une lettre à tous les médecins généralistes et gynécologues concernant les contraceptifs oraux combinés de troisième et de quatrième générations (via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_coc.jsp). Cet envoi a eu lieu suite à l'intérêt des médias envers le risque de thrombose veineuse lié à ces médicaments. Plusieurs médecins se sont interrogés sur l'utilité de déterminer systématiquement la balance lipidique et la glycémie lors de la prescription d'un contraceptif oral combiné, comme il est recommandé dans la lettre. L'afmps souhaite apporter les précisions suivantes.

Une détermination systématique de la balance lipidique et de la glycémie lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés n'est pas

utile étant donné que le risque cardiovasculaire est très faible pour la majorité des utilisatrices, c'est-à-dire les femmes de 20 à 40 ans. Bien sûr, la présence d'autres facteurs de risque tels qu'une hypercholestérolémie familiale, le tabagisme, l'hypertension ou une obésité morbide doit être considérée et cela peut mener à devoir faire des examens plus approfondis. Il reste bien évidemment très important, dans le cadre de la prévention de la thrombose veineuse, de porter une attention particulière aux antécédents personnels et familiaux de thromboembolie veineuse et d'encourager l'arrêt du tabac.

Concernant le risque de thromboembolie veineuse lors de la prise de contraceptifs combinés, voir aussi le communiqué du 16/01/13 dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web du CBIP et les Folia de février 2013.

NARCOLEPSIE ET PANDEMRIX®

[Voir aussi communiqué du 05/03/13 dans la rubrique "Bon à savoir" sur le site Web du CBIP]

Il existe depuis un certain temps déjà des suspicions quant au rôle de la vaccination par le Pandemrix®, le vaccin contre le virus pandémique de l'influenza H1N1, dans la survenue de narcolepsie chez des enfants et des adolescents: voir Folia de novembre 2011. Ce vaccin a été utilisé entre autres en Belgique pendant la saison grippale 2009-2010.

Une étude observationnelle menée au Royaume-Uni chez des enfants et des adolescents, est parue récemment [*Brit Med J* 2013;346:1497 (doi:10.1136/bmj.f794)]. Les résultats montrent un risque de narcolepsie

16 fois supérieur dans les 6 mois qui suivent la vaccination. Les investigateurs ont calculé une augmentation du risque de un cas sur 52.000 à 57.500 doses du vaccin. Cette étude vient s'ajouter à des études observationnelles antérieures. Un lien causal ne peut pas être établi définitivement. Les investigateurs plaident pour des études complémentaires sur le rôle éventuel de l'adjuvant du Pandemrix® (AS03) dans la survenue de narcolepsie.

L'AS03 n'est pas présent dans les vaccins contre l'influenza qui sont actuellement utilisés en Belgique. Le Pandemrix® n'est plus disponible.

