

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Juillet-août 2013  
Volume 40  
Numéro 7

---

Premier vaccin contre les  
méningocoques du séro groupe B  
> **p. 55**

---

Influenza 2013 - 2014  
> **p. 58**

---

Informations récentes juin 2013  
> **p. 60**

---

Inhibiteurs de la pompe à protons  
et hypomagnésémie  
> **p. 61**

---

Pharmacovigilance: renforcement  
de la pharmacovigilance en Europe  
> **p. 62**

---

Bon à savoir: le rapport bénéfice/  
risque de l'association cyprotérone  
+ éthinyloestradiol est positif dans  
des indications limitées  
> **p. 63**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Un vaccin contre les méningocoques du sérotype B est désormais autorisé, ce qui semble être à première vue une très bonne nouvelle (le vaccin n'est pas encore commercialisé; situation au 20/06/13). Depuis l'introduction de la vaccination généralisée contre les méningocoques du sérotype C, le nombre de cas d'infections invasives par ce type de méningocoques a nettement diminué. Bien que l'incidence des infections invasives à méningocoques du sérotype B ne soit pas élevée, la morbidité et la mortalité qui y sont associées sont en revanche importantes. Malheureusement, il faut s'attendre à un bénéfice plus faible avec le vaccin autorisé contre les méningocoques du sérotype B qu'avec les vaccins contre les méningocoques du sérotype C. Le présent numéro vous en explique la raison.

L'usage chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut provoquer une hypomagnésémie. Cependant, l'impact dans la pratique ainsi que l'approche à suivre ne sont pas très clairs. Le présent numéro tente de formuler brièvement une recommandation à ce sujet.

Ce numéro des Folia annonce la nouvelle saison de grippe et les vaccins antigrippaux disponibles. On y aborde également de manière critique les données sur l'efficacité des vaccins antigrippaux actuels.

**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

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](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 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](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects

techniques concernant le site Web et les versions

électroniques du Répertoire)

### COMITE DE RÉDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Médica) 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. Bouffieux (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 Farmacotherapeutische 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 PHARMACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

## PREMIER VACCIN CONTRE LES MÉNINGOCOQUES DU SÉROGROUPE B

Un premier vaccin contre les méningocoques du sérotype B (Bexsero®) a été récemment enregistré en Belgique mais il n'est pas encore commercialisé (situation au 20/06/13). Des vaccins contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y, et un vaccin monovalent contre les méningocoques du sérotype C sont déjà disponibles depuis longtemps. Les méningocoques du sérotype B représentent les principaux agents responsables de la méningite à méningocoques dans nos régions, et touchent surtout les jeunes enfants. L'incidence des infections invasives à méningocoques du sérotype B en Belgique est faible (< 1/100.000 personnes/an), mais la morbidité et la mortalité sont importantes. Il est actuellement difficile de prédire quel sera le bénéfice apporté par le vaccin contre les méningocoques du sérotype B. Sur base de la réponse immunitaire aux antigènes vaccinaux, on suppose qu'il exerce un effet bactéricide mais on ne dispose pas de données ayant évalué directement un éventuel effet protecteur contre la méningite ou la septicémie. On ne dispose pas non plus de données concernant l'effet du vaccin sur le portage ou sur l'induction d'une immunité de groupe (*herd immunity*). Des données supplémentaires s'avèrent aussi nécessaires concernant la durée de la réponse immunitaire et la nécessité de doses de rappel ultérieures. Lorsque le vaccin est administré simultanément à d'autres vaccins durant la première année de vie, de la fièvre (>38,5°C) survient chez plus de 60 % des enfants.

Un premier vaccin contre les méningocoques du sérotype B (Bexsero®) a été récemment enregistré pour la prévention des infections invasives à méningocoques du sérotype B (méningite, septicémie) à partir de l'âge de 2 mois. Le vaccin n'est pas encore commercialisé (situation au 20/06/13).

### Germes responsables de la méningite bactérienne et vaccinations existantes

Les principaux germes responsables de la méningite bactérienne sont *Neisseria meningitidis* (méningocoque; dans nos régions, il s'agit principalement des sérotypes B et C), *Haemophilus influenzae* type b et *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque). Les vaccins suivants contre ces germes sont déjà disponibles en Belgique.

- Contre les méningocoques:

- un vaccin polysaccharidique non conjugué et un vaccin oligosaccharidique conjugué contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y, principalement indiqué chez certains voyageurs (vaccination obligatoire chez les pèlerins se rendant à la Mecque);

- un vaccin polysaccharidique conjugué monovalent contre les méningocoques du sérotype C, intégré depuis 2002 au calendrier vaccinal de base, et qui a fortement diminué l'incidence des infections invasives à méningocoques du sérotype C.
- Contre *Haemophilus influenzae* de type b. Grâce à la vaccination généralisée des enfants contre *Haemophilus influenzae* de type b depuis plusieurs années, le nombre de cas de méningite attribués à ce germe a fortement diminué.
- Contre les pneumocoques. Depuis 2007, les enfants sont systématiquement vaccinés contre certains types de pneumocoques. L'incidence des infections invasives provoquées par les pneumocoques des sérotypes présents dans le vaccin a fortement diminué, mais l'impact de la vaccination sur l'incidence globale des infections invasives à pneumocoques n'est pas clair dans toutes les tranches d'âge [voir Folia d'octobre 2011].

Un vaccin contre les méningocoques du sérotype B est désormais aussi enregistré.

## Epidémiologie des infections invasives à méningocoques du sérotype B en Belgique

L'incidence des infections invasives à méningocoques (méningite ou septicémie) en Belgique est stable ces dernières années, et s'élève à environ 1/100.000 personnes par an; 70 à 80 % des cas sont provoqués par des méningocoques du sérotype B. En 2012, l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISSP) a pu confirmer le diagnostic d'une infection invasive par des méningocoques du sérotype B dans 86 cas, avec l'incidence la plus élevée chez les enfants de moins de 1 an (15 cas), les enfants de 1 à 4 ans (25 cas) et les adolescents de 15 à 19 ans (16 cas). Chez 5 à 10 % des patients, l'infection invasive à méningocoques du sérotype B connaît une issue fatale, et 10 à 20 % des patients survivant présentent des séquelles (p.ex. perte de l'audition, épilepsie, retard de développement).

## Le vaccin contre les méningocoques du sérotype B

Pour les méningocoques du sérotype B, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique conjugué comme c'est le cas pour *Haemophilus influenzae* de type b, les pneumocoques et le méningocoque du sérotype C. Ceci s'explique par le fait que les polysaccharides capsulaires des méningocoques du sérotype B sont très ressemblants aux glycopeptides de cellules neuronales humaines, et que l'immunogénicité par rapport à ces polysaccharides est dès lors très faible. C'est la raison pour laquelle il n'est pas facile de développer un vaccin contre les méningocoques du sérotype B qui soit aussi immunogène.

Le vaccin contient 3 antigènes sous-capsulaires de surface de méningocoques du sérotype B, obtenus par la technologie de l'ADN recombinant, ainsi que des vésicules membranaires externes (*outer membrane vesicle*) d'une souche de méningocoque B qui fut à l'origine d'une

épidémie en Nouvelle-Zélande voici quelques années de cela. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), plusieurs schémas de vaccinations sont proposés, en fonction de l'âge au moment de la vaccination.

Le vaccin contient de l'aluminium, de la kanamycine et du latex.

### *Efficacité : données immunologiques*

- L'efficacité du vaccin a été évaluée sur base de la réponse immunitaire. Celle-ci a été déterminée par la mesure in vitro des propriétés bactéricides des anticorps induits par la vaccination. Le vaccin a fait l'objet d'études chez les enfants et les adolescents.

Dans des études chez les **jeunes enfants**, deux schémas ont été étudiés: (1) 4 doses administrées à l'âge de 2 mois, 4 mois et 6 mois, et une dose de rappel à l'âge de 12 mois (schéma 2-4-6-12) et (2) 4 doses administrées à l'âge de 2 mois, 3 mois, 4 mois, et une dose de rappel à l'âge de 12 mois (schéma 2-3-4-12).

- Avec le schéma 2-4-6-12, l'expérience est la plus grande. Un mois après les trois premières doses et un mois après la dose de rappel, une réponse immunitaire, considérée comme bactéricide contre les 4 antigènes, a été obtenue chez 84 à 100 % des enfants. Lors de l'évaluation de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel, le pourcentage d'enfants présentant une réponse immunitaire bactéricide a fortement diminué pour 2 des 4 antigènes. Il n'y avait pas d'interférence cliniquement significative du vaccin avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins (entre autres contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'hépatite B, les oreillons, la rougeole et la rubéole).
- Avec le schéma 2-3-4-12, la réponse immunitaire était beaucoup plus faible pour un des antigènes.

Dans les études chez les **adolescents**, l'administration de 2 doses à 1 ou 2 mois d'intervalle a induit une réponse immunitaire contre les 4 antigènes, considérée comme bactéricide, chez presque toutes les personnes vaccinées.

#### *Efficacité : données cliniques*

On ne dispose pas de données ayant évalué directement un éventuel effet protecteur du vaccin contre la méningite ou la septicémie dues à des méningocoques du sérotype B; vu la rareté de ces infections, une telle recherche nécessiterait un nombre extrêmement élevé de patients. On ne dispose pas non plus de données quant à un effet éventuel du vaccin sur le portage de méningocoques du sérotype B ou sur l'induction d'une immunité de groupe (*herd immunity*, c.-à-d. le fait qu'un taux élevé de vaccination diminue la circulation de la bactérie, protégeant ainsi également de manière indirecte les personnes non vaccinées), et il est difficile de prédire un tel effet pour ce vaccin.

#### *Innocuité*

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au site d'injection et de la fièvre. Une douleur et un érythème au niveau du site d'injection surviennent surtout le premier jour de la vaccination, et ce chez plus de 80 % des enfants et des adolescents. De la fièvre (> 38,5°C) apparaît surtout dans les 6 heures suivant la vaccination. Plus de 60 % des jeunes enfants présentent de la fièvre lorsque d'autres vaccins sont administrés simultanément. Des convulsions (entre autres des convulsions fébriles) et un syndrome de Kawasaki (une forme rare de vascularite) ont été signalés et doivent faire l'objet d'études plus approfondies.

#### *Quelques réflexions complémentaires*

- Plusieurs souches de méningocoques du sérotype B circulent actuellement, entre autres en fonction de la région, et l'expression antigénique

de ces différentes souches est très variable. Les anticorps induits par ce vaccin ne sont donc pas nécessairement efficaces contre toutes les souches circulant au niveau régional. Des tests in vitro, développés par le fabricant du vaccin, à partir d'isolats de méningocoques du sérotype B provenant de plusieurs pays européens (Angleterre et Pays de Galles, France, Allemagne, Italie et Norvège) suggèrent que le vaccin induirait des anticorps bactéricides contre environ 75 % des souches de méningocoques du sérotype B circulant en Europe occidentale, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer. On ne dispose pas de données se rapportant spécifiquement à la Belgique, et le test in vitro n'est pas disponible actuellement dans tous les pays (notamment en Belgique).

- Des données supplémentaires s'avèrent nécessaires en ce qui concerne la durée de la réponse immunitaire et la nécessité de doses de rappel ultérieures.

- La fréquence élevée de la fièvre en cas d'administration concomitante d'autres vaccins pourrait avoir un impact sur l'acceptation (par exemple par les parents) de ce vaccin et d'autres vaccins, et sur le degré de vaccination lors des vaccinations ultérieures. Selon le RCP, l'administration de paracétamol à titre préventif permet d'éviter l'apparition de la fièvre, sans influencer la réponse immunitaire au Bexsero® ou à d'autres vaccins. La fièvre est cependant une réaction physiologique normale à une inflammation ou une infection, et traduit dès lors une réaction adéquate du système immunitaire. L'administration préventive systématique d'un antipyrétique n'est pas recommandée en cas de vaccination. Si de la fièvre survient, du paracétamol peut éventuellement être administré pour améliorer le confort de l'enfant.

#### **Note**

- Pour les références de cet article, nous vous renvoyons à l'article sur notre site Web.

## INFLUENZA 2013-2014

Les vaccins répondant aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'hiver 2013-2014 ont la composition suivante:

A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;

A/Victoria/361/2011 (H3N2) ou une souche apparentée;

B/Massachusetts/2/2012 ou une souche apparentée.

Le virus de la grippe pandémique A/H1N1 (A/California/7/2009) reste donc présent dans les vaccins disponibles pour la prochaine saison. La composante correspondant au virus influenza de type B diffère de celle de la saison précédente. Les spécialités répondant aux normes de l'OMS pour 2013-2014 sont:  $\alpha$ -Rix®, Inflexal V®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situation au 31/05/13).

- Intanza® doit être administré par voie intradermique au niveau de la partie supérieure du bras.

-  $\alpha$ -Rix®, Inflexal V®, Influvac S® et Vaxigrip® sont administrés de préférence par voie intramusculaire (muscle deltoïde), mais une administration sous-cutanée peut être envisagée lorsque l'administration intramusculaire est contre-indiquée, par ex. en cas de traitement anticoagulant.

Tous ces vaccins contiennent une quantité suffisante d'antigènes de surface pour induire une réponse immunitaire comparable. Rien ne prouve que la protection conférée par la vaccination varie d'un vaccin à l'autre.

La vaccination contre la grippe doit se faire prioritairement dans les groupes à risque. Les groupes à risque pour la saison 2013-2014 tels que définis par le Conseil Supé-

rieur de la Santé (entre autres les femmes enceintes au 2e ou 3e trimestre de la grossesse; les personnes âgées de plus de 65 ans; les personnes vivant en institution; tous les patients dès l'âge de 6 mois présentant une maladie chronique sous-jacente au niveau des poumons, du coeur, du foie ou des reins) ne diffèrent pas de ceux de la saison 2012-2013 [voir Répertoire Commenté des Médicaments 2013, chapitre 12.1.1.5.].

- Une **méta-analyse récente sur l'efficacité de la vaccination antigrippale** souligne à nouveau les limites des vaccins contre l'influenza disponibles actuellement, qu'ils soient inactivés ou vivants atténués (ces derniers n'étant pas disponibles en Belgique) [*Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44 (doi:10.1016/S1473-3099(11)70295-X)]. Seules les études ayant comme critère d'évaluation primaire "grippe provoquée par un virus influenza circulant, quel qu'il soit, dont le diagnostic a été réalisé par culture ou par tests biochimiques (technique RT-PCR)" étaient incluses; les études dans lesquelles le diagnostic reposait uniquement sur des données sérologiques étaient exclues étant donné qu'elles surestiment les effets de la vaccination. L'analyse des études randomisées portant sur les vaccins inactivés révèle une diminution du risque de grippe d'environ 60 % chez les personnes vaccinées par rapport à celles non vaccinées; la protection était beaucoup plus faible durant les saisons où la composition vaccinale n'était pas en adéquation avec les virus grippaux circulants. Parmi les études relatives aux vaccins inactivés, aucune ne portait sur des enfants ou des adolescents entre 2 et 17 ans, ou sur des personnes âgées

de plus de 65 ans. Dans cette méta-analyse, on ne rapporte pas l'effet de la vaccination sur les complications liées à la grippe (telles que la pneumonie ou les décès).

Les données concernant l'effet de la vaccination antigrippale sur la morbidité et la mortalité reposent presque entièrement sur des études observationnelles, comportant des risques de biais et de variables confondantes.

Un biais important détecté dans les études observationnelles sur la vaccination antigrippale est l'effet appelé *healthy user effect*, à savoir que les personnes ayant un style de vie sain se font plus fréquemment vacciner; il en résulte un effet positif qui est plutôt lié au meilleur état de santé des personnes vaccinées qu'à la vaccination elle-même. Les études observationnelles ayant tenté de se soustraire à plusieurs formes de biais et de variables confondantes, mais dont la méthodologie était complexe, ont révélé une diminution de 4,6 % de la mortalité totale et une diminution de 8,5% des hospitalisations en raison d'une pneumonie et de la grippe chez les personnes vaccinées âgées de plus de 65 ans, par rapport aux personnes non vaccinées [*Vaccine* 2010;28:7267-72; *Am J Epidemiol* 2009;170:650-6].

On peut donc admettre que bien que les vaccins antigrippaux inactivés actuels confèrent une protection partielle, l'effet global reste modeste et pour le moins incomplet, en particulier durant les saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants. Les chercheurs et les auteurs discutant de la méta-analyse précitée continuent à recommander les vaccins actuels,

tout en encourageant le développement de nouveaux vaccins plus performants [*Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44 (doi:10.1016/S1473-3099(11)70295-X); *CMAJ* 2013 (doi:10.1503/cmaj.122074)].

- Les infections par le **virus influenza A/H7N9** suscitent depuis peu beaucoup d'attention. Il s'agit d'un nouveau virus influenza qui provoque chez les oiseaux une infection à évolution bénigne. En Chine, depuis février 2013, plusieurs humains ont également été infectés par le virus influenza A/H7N9, ces cas étant souvent accompagnés de complications sévères, plus particulièrement de pneumonie (132 cas avérés dont 37 décès, rapport de l'OMS du 30/05/13). Rien n'indique pour le moment que le virus soit facilement transmis d'homme à homme; dans quelques cas, on suspecte toutefois une transmission lors de contacts étroits. La situation (incidence de l'infection chez l'homme, transmission interhumaine) est suivie de près, entre autres par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS); des informations régulièrement mises à jour sont disponibles sur le site de l'OMS ([www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/)) et de l'European Centre for Disease Prevention and Control ([http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/avian\\_influenza/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/avian_influenza/Pages/index.aspx)). Il n'existe pas de vaccin contre le virus influenza A/H7N9; des vaccins expérimentaux sont actuellement en cours de développement, dans le but de pouvoir être produits rapidement si cela devait s'avérer nécessaire.

Les “Informations récentes” de juillet 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web et seront publiées dans les Folia de septembre 2013.

- La spécialité **Pravafenix®** (chapitre 1.12.7.) est une association fixe de **pravastatine** 40 mg et de **fénofibrate** 160 mg. Cette association est proposée aux patients présentant un risque cardio-vasculaire accru et une dyslipidémie mixte avec un taux élevé de triglycérides et un faible taux de HLD-cholestérol, chez lesquels le LDL-cholestérol est suffisamment contrôlé sous pravastatine à 40 mg. Dans plusieurs études randomisées, une diminution du taux des triglycérides et une augmentation du taux de LDL-cholestérol ont été constatées avec l'association de pravastatine et fénofibrate, en comparaison à une statine en monothérapie; des études avec des critères d'évaluation majeurs tels que la mortalité ou la morbidité cardio-vasculaire font cependant défaut et il n'a pas été démontré qu'une diminution de l'hypertriglycéridémie induite par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires. Les effets indésirables de cette association sont ceux des différents principes actifs; il y a toutefois une augmentation du risque de toxicité musculaire.

- Une préparation à base **d'huile de menthe poivrée** (menthe poivrée = *Mentha x piperita*) sous forme de capsules gastro-résistantes (**Tempocol®**; chapitre 3.2.) est proposée pour le « traitement symptomatique de spasmes légers du tractus gastro-intestinal, de flatulence et de douleurs abdominales » (indication telle que mentionnée dans le RCP) à partir de l'âge de 8 ans. Tempocol® était déjà disponible en Belgique comme complément alimentaire et est à présent enregistré comme médicament à base de plantes selon la procédure *well established use*.

Cela signifie que le principe actif (dans ce cas-ci la menthe poivrée) est disponible depuis au moins 10 ans comme médicament enregistré dans un des pays de l'Union européenne, et que l'efficacité et l'innocuité ont été approuvées pour l'indication proposée sur base d'études contrôlées et publiées [voir Folia d'avril 2011]. En ce qui concerne le traitement du syndrome de l'intestin irritable, il a été conclu dans les Folia de novembre 2009 et septembre 2010 que l'huile de menthe poivrée (sous forme de capsules pour administration orale) était capable d'en soulager les symptômes. Ces études avec la menthe poivrée présentaient cependant un niveau de preuve assez faible. La dose proposée en cas de spasmes légers chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans est de 1 à 2 capsules, 1 à 3 fois par jour, pendant 2 à 4 semaines (maximum 3 mois); chez les enfants âgés entre 8 et 12 ans, la dose est de 1 capsule 3 fois par jour. Les effets indésirables sont principalement des céphalées, des brûlures d'estomac, une sensation de brûlure dans la région périanale et une sécheresse buccale; des réactions allergiques allant jusqu'au choc anaphylactique ont également été rapportées.

- La spécialité **Elthyron® (lévothyroxine)** sera définitivement retirée du marché à partir du 1er novembre 2013. Deux autres spécialités à base de lévothyroxine, Euthyrox® et L-Thyroxine®, restent disponibles. Il est recommandé de ne plus instaurer de nouveau traitement avec Elthyron®. Les patients sous Elthyron® peuvent passer à Euthyrox® ou L-Thyroxine® à un même dosage. Vu la marge thérapeutique toxique étroite de l'hormone thyroïdienne, la

lévothyroxine appartient au groupe des médicaments *no switch* dans le cadre de la prescription sous DCI et, dans ce cas, ne peut donc pas être simplement substituée. Lors de la transition à une autre spécialité, un suivi supplémentaire s'avère nécessaire [voir à ce propos également

les Folia d'avril 2012]. Après le passage à une autre spécialité, il faut être attentif à la réapparition de symptômes, et il s'avère nécessaire d'effectuer un contrôle du taux de TSH ou, en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique, de la T<sub>4</sub> libre.

---

## INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET HYPOMAGNÉSÉMIE

L'usage prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est associé à un risque accru d'hypomagnésémie, et il est souvent conseillé de surveiller les taux de magnésium, plus particulièrement dans le cas de traitement durant plus d'un an, ainsi que chez les patients prenant également d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (tels que les diurétiques de l'anse et les thiazides), ou chez les patients traités par la digoxine. Il n'est cependant pas évident et probablement inutile de surveiller les taux de magnésium dans la pratique (générale): la détermination des taux sériques de magnésium est un mauvais indicateur de la réserve totale en magnésium dans le corps et on ignore l'incidence de l'hypomagnésémie due à l'usage d'IPP (dans les études cliniques portant sur les IPP, une hypomagnésémie a été observée

chez moins de 1/10.000 patients traités). Il est toutefois important que le médecin traitant soit au courant de cet effet indésirable et soit attentif aux symptômes éventuels. L'hypomagnésémie provoque au départ des symptômes légers tels que de l'apathie et des nausées. En cas de diminution plus prononcée des taux de magnésium, des symptômes cérébraux, neuromusculaires et cardiaques peuvent se manifester (paresthésies, tétanie, convulsions et troubles du rythme cardiaque). L'hypomagnésémie sévère est souvent associée à une hypokaliémie et une hypocalcémie. Le traitement d'une hypomagnésémie induite par des IPP consiste à arrêter l'IPP et/ou administrer des suppléments de magnésium, par voie intraveineuse si nécessaire [[www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm), *Drug Ther Bull* 2012;50:74-5 et 2013:3:33-6].

### RENFORCEMENT DE LA PHARMACOVIGILANCE EN EUROPE

Une nouvelle législation européenne renforçant le système actuel de pharmacovigilance est entrée en vigueur en 2012. Pour plus de détails, nous renvoyons au site Web de l'Agence européenne des médicaments (EMA; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), cliquer sur "Regulatory", "Human medicines", "Pharmacovigilance") et au site Web de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), entre autres le communiqué du 11/09/12).

- **La définition des « effets indésirables »** est élargie aux problèmes survenant en dehors des conditions normales d'emploi du médicament: entre autres surdosage, utilisation en dehors des indications mentionnées dans le RCP (*off-label use*), erreurs médicamenteuses [à propos des erreurs médicamenteuses, voir aussi Folia de décembre 2007 et septembre 2010]. L'objectif est de disposer d'une meilleure connaissance du profil de sécurité du médicament en rassemblant aussi les effets indésirables qui sont survenus dans ces circonstances.

- **La notification d'effets indésirables** à l'afmps n'était jusqu'à présent organisée que pour les médecins, pharmaciens et dentistes. Elle est désormais aussi possible pour les **infirmiers/sages-femmes** et pour les patients. Pour les médecins, pharmaciens, dentistes et infirmiers/sages-femmes, la notification peut se faire au moyen de la fiche jaune papier ou, de préférence, en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be). Pour les **patients**, il existe un formulaire spécifique accessible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be) (cliquer successivement sur « Information pour le public », et « Notification d'effets/réactions indésirables et/ou d'incidents ») ou sur demande à l'afmps. D'après l'expérience acquise dans les pays qui la pratiquent déjà, la

notification par les patients apparaît comme un complément utile, notamment pour les médicaments de délivrance libre et pour obtenir des informations sur l'impact des médicaments sur la qualité de vie du patient.

- Une liste de médicaments qui font l'objet d'une « surveillance supplémentaire » a été rédigée par l'EMA (voir [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), cliquer successivement sur « Special topics », « Safety monitoring of medicine » et « Medicines under additional monitoring »). Il s'agit des médicaments suivants.

- Les médicaments contenant un nouveau principe actif et les médicaments biologiques (p.ex. vaccins, dérivés du sang) approuvés dans l'Union européenne après le 1er janvier 2011.
- Les médicaments approuvés sous certaines conditions (p.ex. études supplémentaires exigées) ou dans des circonstances exceptionnelles (p.ex. approbation malgré un nombre limité de données).
- Les médicaments pour lesquels des études de sécurité supplémentaires sont exigées auprès du fabricant.

Un médicament reste sur la liste pendant minimum 5 ans. La liste est mise à jour mensuellement. Les médicaments concernés pourront en principe être identifiés dès le 1er septembre 2013 grâce à une phrase standard et le symbole ▼ dans le RCP et la notice pour le public. Ce système européen remplace le système belge avec le symbole ▼ qui était d'application depuis 2007 pour les médicaments à base d'un nouveau principe actif et les médicaments biologiques. La liste des médicaments avec le symbole ▼ sera, comme maintenant, publiée mensuellement sur le site Web de l'afmps et dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web du CBIP, et

le symbole ▼ figurera toujours en regard des médicaments concernés dans le Répertoire. Le but du symbole ▼ reste le même: attirer l'attention sur les médicaments pour lesquels l'expérience est encore limitée ou pour lesquels il existe des doutes quant à leur innocuité, et encourager la notification d'effets indésirables, afin de garantir un usage plus sûr de ces médicaments.

- L'EMA met à disposition du public la **banque de données européenne des effets indésirables** « Eudravigilance ». Ces données peuvent être consultées sur [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). Il s'agit des données concernant les suspicions d'effets indésirables rapportées spontanément. Pour plus de détails, voir le communiqué dans la rubrique « Bon à savoir » du 12/06/12.

## Bon à savoir

### LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DE L'ASSOCIATION CYPROTÉRONE + ÉTHINYLESTRADIOL EST POSITIF DANS DES INDICATIONS LIMITÉES

[Déjà paru dans la rubrique «Bon à savoir » sur notre site Web le 07/06/13]

L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a commencé en février 2013 une évaluation des médicaments à base de cyprotérone + éthinylestradiol (Diane-35® et les génériques Chloe®, Claudia®, Daphne®, Elisamylan®, Gratiella®): pour plus de détails, voir le communiqué du 15 mars 2013 dans la rubrique "Bon à savoir". Les indications et les risques (en particulier le risque thromboembolique) ont été révisés.

L'EMA a publié son avis le 30 mai 2013 (sur [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/05/news\\_detail\\_001801.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001801.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)). Sa conclusion est la suivante.

- L'association cyprotérone + éthinylestradiol doit être réservée au traitement des formes d'acné modérément sévères à sévères d'origine androgénique, réfractaires à un traitement local ou à un traitement antibiotique systémique, ainsi qu'au traitement de l'hirsutisme, et ce chez des femmes en âge de procréer. L'association cyprotérone + éthinylestradiol ne peut être utilisée

comme contraceptif que dans le cadre de ces indications.

- L'indication "alopécie androgénique" est supprimée à défaut de preuves.  
- Le risque de thromboembolie veineuse est comparable à celui des associations estroprogestatives de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) et des associations estroprogestatives contenant de la drospirénone [voir les Folia de février 2013]. Cet avis doit encore être ratifié par la Commission européenne, après quoi il s'appliquera à tous les Etats membres de l'Union européenne.

L'avis de l'EMA correspond à ce qui est mentionné dans le Répertoire Commenté des Médicaments. Il existe par ailleurs peu de preuves indiquant que l'association cyprotérone + éthinylestradiol soit plus efficace dans l'acné réfractaire que les contraceptifs estroprogestatifs classiques; on peut donc plutôt opter dans ce cas-là pour un contraceptif estroprogestatif à risque thromboembolique plus faible, tel qu'un contraceptif de deuxième génération contenant comme progestatif du lévonorgestrel.

