

---

Les Fiches de Transparence:  
mise à jour  
> **p. 92**

---

En bref: innocuité de l'ondansétron  
pendant la grossesse  
> **p. 97**

---

Vaccination contre la fièvre jaune et  
nécessité de vaccinations de rappel  
> **p. 98**

---

Informations récentes novembre 2013:  
eptotermine alfa, éribuline,  
ocriplasmine, zanamivir  
> **p. 99**

---

Pharmacovigilance: syndrome de  
Cushing avec des corticostéroïdes  
par voie non systémique chez des  
patients sous traitement antirétroviral  
> **p. 100**

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Décembre 2013  
Volume 40  
Numéro 11

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La mise à jour semestrielle des Fiches de transparence est proposée dans ce numéro des Folia. Ces mises à jour vous informent en quelques pages de données récentes sur des sujets importants.

Des données récentes suggèrent qu'une revaccination tous les 10 ans contre la fièvre jaune ne sera peut-être plus nécessaire à l'avenir. Le présent numéro donne des explications sur ces données et sur la façon de les interpréter pour le moment.

Quelques cas de syndrome de Cushing ont été rapportés suite à l'usage d'un corticostéroïde inhalé, en association à d'autres médicaments inhibant la métabolisation des corticostéroïdes. Le présent numéro des Folia apporte des informations plus détaillées à ce sujet.

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

#### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

##### Rédaction

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

##### Administration et problèmes techniques

CBIP  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités  
reprises dans le Répertoire Commenté des  
Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be) (à propos des change-  
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du  
Répertoire; les changements d'adresse postale se  
font automatiquement par la Banque Carrefour de la  
Sécurité Sociale)  
[informatique@cbip.be](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects  
techniques concernant le site Web et les versions  
électroniques du Répertoire)

#### 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, A. Crepel, P. De  
Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Univer-  
siteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits  
de Santé), 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.

---

**Comme déjà mentionné précédemment, l'index récapitulatif ne sera plus inséré dans le numéro des Folia de décembre à partir de cette année**

---

## LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### ADHD

- Dans une synthèse du *Geneesmiddelenbulletin*, outre la méta-analyse déjà mentionnée dans la Fiche de transparence, une autre méta-analyse a été discutée, dans laquelle le méthylphénidate a été comparé à l'atomoxétine<sup>1,2</sup>. Aucune de ces méta-analyses n'a pu montrer de différence d'efficacité entre le méthylphénidate et l'atomoxétine sur les symptômes de base ou les effets indésirables.

### Troubles de l'anxiété

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a paru sur ce sujet cette dernière année.

### Hypertrophie bénigne de la prostate

- Le tadalafil à 5 mg (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 utilisé dans les troubles de l'érection) est désormais également enregistré pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). La conclusion d'un article du *Drug and Therapeutics Bulletin* est que le tadalafil n'a pas de place dans le traitement de l'HBP<sup>3</sup>. L'effet clinique limité et le coût élevé en sont les principaux arguments. Le tadalafil a été comparé à un placebo dans 4 RCT. La différence avec le placebo sur l'IPSS (un questionnaire validé visant à évaluer les symptômes sur une échelle de 0 à 35) s'élevait tout au plus à 2,6 points. On ne dispose d'aucune étude ayant comparé directement le tadalafil à un  $\alpha$ -bloquant ou à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase.

- Après 18 ans de suivi de l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), qui a comparé le finastéride en usage préventif avec un placebo chez des hommes ne présentant

pas de symptômes d'HBP mais ayant un risque élevé de développer un cancer de la prostate [voir Folia d'octobre 2012], aucune différence de mortalité n'a été constatée; le taux calculé de survie à 10 ans était de 79 % dans les deux groupes<sup>4,5</sup>. Ceci confirme que le finastéride n'a pas de place dans la prévention du cancer de la prostate.

- Chez des patients présentant des symptômes d'HBP ayant été traités pendant 4 ans par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, une étude cas-témoins a révélé une diminution du risque de cancer de la prostate de bas grade, et pas d'augmentation du risque de cancer de la prostate de haut grade, ce qui est en contradiction avec les résultats d'études antérieures dont il ressortait que les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pourraient augmenter le risque de tumeurs de haut grade<sup>4,6</sup> [voir Folia d'octobre 2012].

- Le Centre de pharmacovigilance Lareb aux Pays-Bas a reçu, jusqu'en janvier 2012, neuf rapports de cas de dépression chez des patients traités par la tamsulosine, un  $\alpha_1$ -bloquant<sup>7</sup>. Chez 8 de ces patients, les symptômes de dépression disparaissaient à l'arrêt de la tamsulosine, ce qui augmente la probabilité d'un lien causal.

### Démence

- L'effet préventif de l'activité physique sur le déclin fonctionnel du patient atteint de démence a été confirmé dans une étude randomisée chez plus de 200 patients ayant été suivis pendant 1 an<sup>8</sup>. Le déclin des fonctions motrices et cognitives était le moins important lorsque des programmes d'exercices étaient suivis à domicile (1 heure 2x /semaine).

- Une méta-analyse de 23 études de qualité

moyenne a relevé un effet positif des interventions non pharmacologiques visant le proche soignant (entraînement d'aptitudes et formation, soutien, planning des activités, techniques de soins autonomes, ...) sur les critères d'évaluation suivants: la fréquence ou la gravité des symptômes psychiques et comportementaux liés à la démence, les réactions du proche soignant par rapport à ces symptômes et le stress que provoquent ces symptômes chez le proche soignant<sup>9</sup>. L'effet à long terme d'interventions non pharmacologiques doit faire l'objet d'études supplémentaires: à peine 6 études sur les 23 études incluses, avaient une durée de 12 mois ou plus<sup>10</sup>.

- Il ressort d'une RCT que l'arrêt d'un traitement par la rispéridone chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une psychose ou de l'agitation et ayant bien réagi à la rispéridone, entraînait plus rapidement et plus fréquemment une récurrence des troubles comportementaux que lorsque le traitement était poursuivi<sup>11</sup>.

- Une synthèse de *Cochrane* a rassemblé 9 études (dont celle abordée ci-dessus) sur l'arrêt (brutal ou progressif) d'un traitement par antipsychotiques chez des patients atteints de démence et présentant des troubles comportementaux<sup>12</sup>. Les critères d'évaluation primaires étaient le succès de l'arrêt de l'antipsychotique (c.-à-d. que le patient pouvait aller jusqu'au bout de l'étude sans antipsychotique) et l'apparition de troubles comportementaux. Les auteurs ont conclu que chez bon nombre de patients déments et présentant des troubles comportementaux, le traitement par antipsychotiques pouvait être interrompu sans avoir d'effets négatifs sur leur comportement. Chez les patients qui présentaient des

troubles comportementaux sévères avant l'instauration du traitement par antipsychotiques, il est probablement préférable de ne pas arrêter le traitement.

- La place des inhibiteurs de la cholinestérase dans la prévention de la démence chez des adultes présentant de légers troubles cognitifs a été résumée dans une synthèse de *Cochrane*<sup>13</sup>. Un bénéfice très limité a été constaté après 2 ans, mais aucun effet n'a été observé après 1 an ni après 3 ans. Le taux d'effets indésirables était significativement plus élevé dans le groupe ayant pris les inhibiteurs de la cholinestérase. Les auteurs ont conclu que les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont pas de place dans la prise en charge de troubles cognitifs légers.

### **Dermatomycoses**

- L'efficacité d'un traitement local à base d'urée (20 %), de propylène glycol (> 60 %) et d'acide lactique (10 %) (Naloc®, non enregistré comme médicament) sur l'onychomycose sous-unguéale distale a été évaluée dans une RCT contrôlée par placebo en double aveugle<sup>14</sup>. Après 24 semaines d'application quotidienne, un taux significativement plus élevé de guérisons mycologiques a été observé chez les patients présentant des onychomycoses modérées (touchant jusqu'à 50% de la surface de l'ongle) dans le groupe traité (27,2 % contre 10,4 %). La différence n'était pas significative chez les patients présentant des onychomycoses plus sévères (touchant 51 à 75% de la surface de l'ongle). Le critère « guérison clinique » n'a pas été évalué.

### **Leucorrhée**

- La colite pseudomembraneuse est un effet indésirable connu mais rare de la clindamycine par voie orale. Cet effet indési-

rable grave peut également survenir avec les formes vaginales de clindamycine<sup>15</sup>.

- Dans deux méta-analyses et une étude cas-témoins, aucun effet tératogène n'a été observé lors de la prise de métronidazole par voie orale pendant le premier trimestre de grossesse<sup>15</sup>. Sur base de ces résultats et de ceux d'études antérieures, la mention d'une tératogénicité potentielle sera donc supprimée dans le Répertoire Commenté des Médicaments.

- Une méta-analyse a réévalué les données relatives à l'antibiothérapie dans le traitement de la vaginose bactérienne en période de grossesse et à son effet sur le risque de naissance prématurée<sup>16</sup>. Bien que l'antibiothérapie exerce un effet positif sur l'éradication de la vaginose bactérienne, aucun impact positif n'a été constaté sur le risque de naissance prématurée, c.-à-d. avant 37 semaines d'aménorrhée, ni sur le risque de rupture prématurée de la poche des eaux. Même un traitement précoce (avant 20 semaines d'aménorrhée) ne réduit pas le risque de naissance prématurée. Chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, l'antibiothérapie n'a pas eu non plus d'effet sur le risque d'un nouvel accouchement prématuré.

### **Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)**

- Dans un article de synthèse du *Drug and Therapeutics Bulletin*, on mentionne une méta-analyse ayant évalué l'efficacité d'une solution saline isotonique pour lavage nasal en cas de rhinite allergique<sup>17,18</sup>. La méta-analyse a révélé que l'application de ce simple traitement pendant quelques semaines diminuait d'un tiers les symptômes de rhinite.

- Une revue systématique a apporté des preuves limitées d'un plus grand effet de la

désensibilisation sublinguale sur les symptômes de rhinite et de conjonctivite par rapport au placebo<sup>19,20</sup>. Les informations disponibles ne permettaient pas de tirer des conclusions quant à la sécurité de la thérapie. La plupart des études n'ont examiné qu'un seul extrait en particulier (par exemple pour le pollen des graminées, les acariens, ...), alors que dans la réalité, la plupart des patients sont allergiques à plusieurs allergènes. La durée et la dose optimales de traitement restent incertaines<sup>21</sup>.

### **Insomnie**

- Dans une RCT menée chez des personnes âgées présentant une insomnie chronique, un meilleur effet sur le sommeil a été constaté avec un programme d'aide autonome (une nouvelle brochure proposant des stratégies cognitives chaque semaine, pendant six semaines) par rapport au groupe contrôle (une seule brochure avec des conseils sur l'hygiène du sommeil). Dans le groupe ayant bénéficié du programme d'aide autonome, l'amélioration subjective de la qualité du sommeil et la diminution temporaire de l'usage de somnifères ont persisté pendant six mois. Après 6 mois, la diminution de l'usage de somnifères n'était plus significative<sup>22,23</sup>.

- Une méta-analyse concernant l'efficacité des *Z-drugs* (zolpidem et zopiclone) confirme que le bénéfice en termes de durée d'endormissement par rapport au placebo est limité: la différence sur la durée d'endormissement objective était de 22 minutes; la différence sur la durée d'endormissement subjective était de 7 minutes (statistiquement non significative). Aucun bénéfice n'a été constaté sur la durée totale du sommeil ni sur le nombre de réveils pendant la nuit<sup>24</sup>.

- Dans une étude rétrospective chez des personnes âgées américaines institutionnalisées, un risque de chute ou de fracture de la hanche six fois plus élevé a été constaté en cas d'usage de *Z-drugs*. Ce type d'études ne permet pas de prouver un lien causal, mais ce signal est tout de même préoccupant. Un risque accru de chute et de fracture de la hanche a également déjà été associé aux benzodiazépines<sup>25-28</sup>.

## Diabète de type 2

- Les nouvelles recommandations de l'*American Diabetes Association* et de l'*European Association for the Study of Diabetes* insistent sur l'importance de l'individualisation de la cible glycémique. Ces recommandations font suite à la publication de plusieurs études dans lesquelles un contrôle intensif de la glycémie n'a pas entraîné d'amélioration, voire même a provoqué une aggravation des critères d'évaluation fondés sur le patient<sup>29</sup>. Chez les personnes âgées et les patients diabétiques présentant une comorbidité, une valeur cible d'HbA1c moins stricte est proposée. Elle varie de < 7,5 à < 8,5 % selon la situation clinique du patient<sup>30</sup>.

- Une étude prospective a étudié l'impact de l'activité physique sur la mortalité chez des patients diabétiques (type 1 et 2). Une activité physique, même modérée, était associée à une réduction du risque de décès prématuré d'environ un tiers<sup>31</sup>.

- Une étude randomisée contrôlée, réalisée dans une population chinoise, a comparé la metformine au glipizide chez 304 diabétiques de type 2 atteints d'une maladie coronarienne connue. Après un suivi médian de 5 ans, le taux d'accidents cardiovasculaires était de 26 % avec la metformine contre 38 % avec le glimépiride (NST=7; IC à 95 % 5 à 34)<sup>32</sup>.

- En 2009, 4 études rétrospectives avaient évoqué la possibilité d'un lien entre l'insuline glargine et un risque de cancer, en particulier du sein<sup>33</sup>. Après une analyse approfondie de ces études et de nouvelles données, l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a conclu qu'il n'y a pas de preuve que l'usage de l'insuline glargine soit associé à un risque accru de cancer<sup>34</sup>.

- La nécessité d'un délai entre le repas et l'injection préprandiale d'insuline humaine a fait l'objet d'une évaluation dans une petite étude randomisée<sup>35</sup>. Il n'y a pas de différence significative entre une injection juste avant le repas ou 20 à 30 minutes avant le repas en ce qui concerne le contrôle glycémique (critère d'évaluation primaire), la survenue d'hypoglycémies ou la qualité de vie (critères d'évaluation secondaires). Les patients étaient plus satisfaits de leur traitement dans le groupe n'ayant pas observé de délai entre l'injection et le repas.

- Plusieurs publications du début de l'année 2013 ont évoqué un lien entre l'usage des médicaments agissant sur le système incrétiline et le cancer du pancréas<sup>36</sup>. Le 26 juillet 2013, l'EMA a conclu qu'il n'existe pour le moment pas de preuve d'un lien causal<sup>37</sup>. Le signal subsiste toutefois et la prudence reste de mise en ce qui concerne le risque de pancréatite lors de l'usage de ces classes thérapeutiques.

- Dans le contexte de la prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2, de nombreuses questions subsistent à propos de l'efficacité de l'acide acétylsalicylique. Une synthèse de Cochrane a étudié l'effet préventif d'autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)<sup>38</sup>. Huit études portant au total sur 21.379 patients diabétiques ont été incluses dans cette synthèse. Il ressort de l'analyse de ces données que ces anti-

agrégants ne sont pas plus efficaces que le placebo pour diminuer la mortalité globale ou la mortalité cardio-vasculaire.

### Incontinence urinaire

- La spécialité Botox® (à base de toxine botulique de type A; syn. *onabotulinum toxin A*) est enregistrée depuis peu pour le traitement de certains cas de dysfonctionnement de la vessie. Une RCT a comparé, chez 247 femmes présentant une incontinence d'urgence, un anticholinergique (solifénacine à 5-10 mg) avec une injection unique dans le muscle détrusor de 100 unités de toxine botulique de type A<sup>39</sup>. Après 6 mois, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le nombre d'épisodes d'incontinence. Dans le groupe traité par la toxine botulique, les chances de rémission complète de l'incontinence (critère d'évaluation secondaire) étaient toutefois plus grandes, et la sécheresse de la bouche était moins fréquente, mais le risque d'infections des voies urinaires et de rétention urinaire était plus élevé.

### Fibrillation auriculaire

- Depuis la publication des trois grandes études sur les nouveaux anticoagulants à usage oral, à savoir le dabigatran (RE-LY),

le rivaroxaban (ROCKET AF) et l'apixaban (ARISTOTLE), des analyses de sous-groupe prédéfinis ont également été publiées.

- Une analyse de sous-groupe de l'étude ROCKET AF révèle que le rivaroxaban est aussi efficace chez les patients ayant déjà pris des antagonistes de la vitamine K que chez ceux qui n'en ont encore jamais pris<sup>40</sup>.
- Une analyse de sous-groupe de l'étude ARISTOTLE révèle que l'efficacité de l'apixaban ne varie ni en fonction du type de fibrillation auriculaire (paroxystique ou permanente) ni en fonction de sa durée<sup>41</sup>.
- Il ressort d'une autre analyse de sous-groupe de l'étude ARISTOTLE que l'apixaban est aussi efficace que la warfarine, quelle que soit la fonction rénale<sup>42</sup>.

- A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune étude ayant comparé les nouveaux anticoagulants oraux entre eux.

- Le délai avec lequel un traitement par un nouvel anticoagulant oral doit être interrompu avant une intervention chirurgicale, dépend du risque hémorragique lié à l'intervention et de la fonction rénale du patient<sup>43,44</sup>. Sur base d'un consensus entre spécialistes, les recommandations suivantes concernant l'interruption d'un traitement anticoagulant ont été formulées:

|                          |                             |  |
|--------------------------|-----------------------------|--|
| Dabigatran:              | Faible risque hémorragique: | 24 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $\geq$ 80 ml/min<br>36 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 50-80 ml/min<br>48 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min |
|                          | Risque hémorragique élevé:  | 48 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $\geq$ 80 ml/min<br>72 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 50-80 ml/min<br>96 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min |
| Rivaroxaban et apixaban: | Faible risque hémorragique: | 24 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $>$ 30 ml/min.<br>36 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 15-30 ml/min  |
|                          | Risque hémorragique élevé:  | 48 h avant l'intervention, quelle que soit la fonction rénale  |

### Note

La liste des références et une version détaillée de cette mise à jour peuvent être consultées sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

- L'**ondansétron** est un antiémétique qui est utilisé dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par une chimiothérapie ou une radiothérapie. Il est parfois aussi utilisé *off-label* (c.-à-d. dans une indication ne figurant pas dans le RCP) dans les formes sévères de vomissements en période de grossesse (*hyperemesis gravidarum*). Dans un article paru à ce sujet dans les Folia de mars 2012, on mentionnait l'usage de l'ondansétron dans cette indication et le fait qu'on ne dispose que de très peu de preuves quant à son efficacité. De nouvelles données concernant **l'innocuité de l'ondansétron pendant la grossesse** sont disponibles depuis peu. Une étude de cohorte rétrospective danoise, portant sur plus de 1.000 femmes exposées (principalement dans la seconde moitié du premier trimestre de la grossesse) et plus de 7.000 témoins, ne révèle pas d'indices d'un risque accru d'avortement spontané, de naissance d'un enfant mort né, d'anomalies congénitales majeures (entre autres cardio-vasculaires, orofaciales ou au niveau du système nerveux), de naissance prématurée, de faible poids de naissance ou *small-for-gestational age babies*<sup>1</sup>. Ces résultats sont encourageants mais

ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, entre autres parce que l'étude n'a pas suffisamment de puissance statistique pour pouvoir exclure une éventuelle légère augmentation de l'incidence de tous ces problèmes congénitaux par rapport à leur faible incidence de base. Cette étude s'ajoute à une autre étude de cohorte à plus petite échelle n'ayant pas non plus montré de risque tératogène<sup>2</sup>, et à une étude cas-témoins ayant par contre constaté une légère augmentation du risque de fente labio-palatine<sup>3</sup>. L'ondansétron ne peut être utilisé que dans des formes sévères d'*hyperemesis gravidarum* en cas d'échec d'autres traitements (méclozine, métoclopramide, hydratation par voie intraveineuse et administration d'électrolytes). L'ondansétron, utilisé par voie intraveineuse à doses élevées, a été associé à un allongement de l'intervalle QT [voir Folia de novembre 2012], et la prudence s'impose donc chez les femmes déshydratées et présentant des troubles électrolytiques (par ex. une hypokaliémie). Dans le RCP des spécialités à base d'ondansétron, il est actuellement mentionné que l'emploi de l'ondansétron n'est pas recommandé pendant la grossesse (situation au 01/12/13).

1 *New Engl J Med* 2013;368:814-23 (doi:10.1056/NEJMoa1211035)

2 *BJOG* 2004;111:940-3

3 *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:22-30

## VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE ET NÉCESSITÉ DE VACCINATIONS DE RAPPEL

La fièvre jaune est une infection virale transmise par des moustiques, qui ne survient que dans certaines régions tropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud. Bien

que la plupart des infections évoluent de manière asymptomatique ou peu sévère, un tableau clinique sévère peut survenir, dont l'issue peut être fatale. Il n'existe pas

de médicament contre la fièvre jaune, mais il existe en revanche un vaccin efficace (Stamaril®, vaccin vivant atténué). D'après une recommandation récente du *Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une administration unique du vaccin contre la fièvre jaune confère une immunité prolongée et une protection à vie contre la fièvre jaune chez les personnes immunocompétentes (dès l'âge de 9 mois), et une vaccination de rappel tous les 10 ans n'est donc pas nécessaire, contrairement à ce que l'on soutenait auparavant par mesure de sécurité<sup>1</sup>. Cette recommandation repose sur des données concernant la réponse immunitaire dans des études à long terme (10 à 40 ans après la vaccination) et concernant les cas d'échec du vaccin: un titre d'anticorps adéquat est maintenu chez 75 à 100 % des personnes vaccinées, ce qui est considéré comme suffisant pour éviter des épidémies de fièvre jaune. Par ailleurs, les cas d'échec du vaccin (12 cas décrits dans la littérature sur une période de 60 ans) sont dus à une réponse immunitaire insuffisante au vaccin, et non à une baisse de l'immunité au cours des années. Etant donné que l'on observe tout de même, à la longue, une diminution des taux d'anticorps, il conviendra, dans les pays endémiques, de vérifier au moyen d'études cliniques et de monitoring, la nécessité éventuelle de doses de rappel dans certains groupes susceptibles de développer une réponse immunitaire moins bonne (tels que les jeunes enfants, les enfants sous-alimentés, les patients infectés

par le VIH avec un taux de lymphocytes T CD4+ > 200 µl). A l'heure actuelle, les recommandations internationales préconisant une vaccination tous les 10 ans restent d'application dans plusieurs pays africains et sud-américains, qui exigent un certificat de vaccination avant d'autoriser l'entrée sur le territoire. L'OMS va encourager ces pays à modifier leurs prescriptions en matière de vaccination. Cela peut toutefois prendre des années avant d'être mis en œuvre. Très exceptionnellement, des effets indésirables potentiellement fatals ont été décrits avec le vaccin contre la fièvre jaune, avec des symptômes ressemblant à ceux de la fièvre jaune; ceux-ci ont seulement été observés suite à une première vaccination, et un peu plus fréquemment chez des personnes âgées de plus de 60 ans et chez des nourrissons. Il existe quelques contre-indications absolues au vaccin contre la fièvre jaune (par ex. après une transplantation ou pendant un traitement immunosuppresseur), ainsi que quelques contre-indications relatives requérant une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque de la vaccination (par ex. chez les personnes ≥ 60 ans, les enfants entre 6 et 9 mois, les femmes enceintes et les femmes allaitantes); dans ces conditions, un certificat d'exemption de vaccination peut être délivré, après une évaluation rigoureuse du risque de contamination dans un centre de vaccination contre la fièvre jaune. [Pour plus d'informations sur la fièvre jaune, voir [www.itg.be](http://www.itg.be), cliquer sur "Médecine des voyages"]

---

<sup>1</sup> Voir [www.who.int/ith/updates/20130521/en/index.html](http://www.who.int/ith/updates/20130521/en/index.html), [www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/3\\_YF\\_BOOSTER\\_FINAL\\_DRAFT2.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/3_YF_BOOSTER_FINAL_DRAFT2.pdf) et [www.who.int/wer/2013/wer8820.pdf](http://www.who.int/wer/2013/wer8820.pdf)

## INFORMATIONS RÉCENTES NOVEMBRE 2013 : EPTOTERMINÉ ALFA, ÉRIBULINE, OCRIPLASMINE, ZANAMIVIR

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

- **Léptotermine alfa (Osigraft®▼)**; chapitre 9.6.) est une protéine inducible de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique dans le traitement de fractures non consolidées du tibia.
- **L'éribuline (Halaven®▼)**; chapitre 13.5.3.), un analogue de l'halichondrine B, est un antitumoral qui, tout comme les taxanes, inhibe les microtubules. L'éribuline est proposée dans le traitement du cancer mammaire localement avancé ou métastasé. Ses effets indésirables consistent principalement en des troubles hématologiques (surtout neutropénie, anémie) et en des neuropathies périphériques comme avec les taxanes<sup>1</sup>.
- **L'ocriplasmine (Jetrea®▼)**; chapitre 16.12.) est une protéase recombinante utilisée en injection intravitréenne dans le traitement de la traction vitréo-maculaire. Ses effets indésirables consistent principalement en des troubles visuels et des hémorragies oculaires, rarement un décollement ou une déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration<sup>2</sup>.
- La spécialité **Relenza®** à base de l'antiviral **zanamivir** (chapitre 11.4.2.) est retirée du marché. Le zanamivir était proposé en inhalation dans le traitement et la prévention de la grippe saisonnière. L'effet protecteur du zanamivir, tout comme celui de l'oseltamivir (Tamiflu®), sur les complications liées à la grippe n'est pas démontré [voir Folia de juillet 2012].

1 La Revue Prescrire 2011; 337: 816-8

2 Farmacotherapeutisch Kompas via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)

### Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2013: H. Beele, S. Boonen (décédé), A. Bourda, P. Calle, R. Cauwels, P. Chevalier, F. Debiève, T. De Backer, T. De Clercq, M. Decramer, J. De Fruyt, J. de Hoon, C. De Monie, K. Desager, K. Everaert, J. Flamaing, P. Goubau, O. Gurné, H. Habraken, J. Hamdani, G. Hanquet, V. Haufroid, K. Hoppenbrouwers, P. Jadoul, A. Jeanjean, D. De Looze, L. Lagae, E. Mehuys, V. Mertens, P. Neels, F. Niesten, F. Nobels, W. Peetermans, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, B. Pirotte, F. Rasquin, J.Y. Reginster, K. Roelens, S. Rottey, M. Sabbe, J. Saevels, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, H. Van Den Ameele, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, Y. Van Laethem, A. Vanlander, E. Van Leeuwen, M. Van Ranst, A. Verstraete, W. Vervae, C. Veys, A.M. Vints.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef  
Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

## SYNDROME DE CUSHING AVEC DES CORTICOSTÉROÏDES PAR VOIE NON SYSTÉMIQUE CHEZ DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Il est bien connu que l'administration par voie systémique de corticostéroïdes, surtout en cas de traitement prolongé avec des doses élevées, peut entraîner un syndrome de Cushing, caractérisé par les symptômes suivants: obésité facio-tronculaire, faciès lunaire, atrophie cutanée avec ecchymoses et vergetures. Nous souhaitons attirer l'attention sur le fait que dans certaines circonstances un syndrome de Cushing peut aussi survenir en cas d'administration de corticostéroïdes par voie non systémique. Le Centre belge de pharmacovigilance a reçu quelques notifications de syndrome de Cushing chez des patients infectés par le VIH qui étaient traités par des inhibiteurs de la protéase virale (ritonavir + atazanavir ou ritonavir + darunavir, également appelée « thérapie boostée au ritonavir ») conjointement au corticostéroïde à inhaler fluticasone. Les symptômes de Cushing sont apparus entre un mois et plusieurs années après l'instauration du corticostéroïde inhalé. Les symptômes ont disparu à l'arrêt du corticostéroïde inhalé. Dans la littérature, plusieurs cas de syndrome de Cushing ont été décrits chez des patients infectés par le VIH qui prenaient du ritonavir seul ou en association à d'autres inhibiteurs de la protéase virale, en même temps qu'un corticostéroïde administré par voie non systémique. La plupart des cas concernent la fluticasone (en intranasal ou par inhalation) mais des cas ont également été décrits avec le budésotide (en intranasal ou par inhalation) et la triamcinolone (entre autres en intra-articulaire)<sup>1,2,3</sup>. Le syndrome de Cushing survenu chez ces

patients s'explique par une interaction avec le ritonavir qui, certainement lorsqu'il est administré avec un autre inhibiteur de la protéase virale, inhibe fortement le CYP3A4. L'inhibition du métabolisme du corticostéroïde au niveau du CYP3A4 par les inhibiteurs de la protéase a probablement conduit à une exposition systémique accrue au corticostéroïde. La fluticasone n'est pas reprise comme substrat du CYP3A4 dans le Répertoire parce qu'elle n'est mentionnée comme substrat du CYP3A4 que dans une seule des sources que nous consultons pour les interactions (voir Intro 2. dans le Répertoire pour plus d'explications sur l'élaboration des tableaux des interactions). Nous mentionnerons dorénavant le groupe des corticostéroïdes (à l'exception de la béclo-méthasone) comme substrat du CYP3A4 vu que les sources ne sont pas concordantes en ce qui concerne les corticostéroïdes individuels. Chez les patients sous ritonavir chez qui un corticostéroïde, par voie systémique ou non systémique, est indiqué, il est préférable d'opter pour un corticostéroïde qui ne soit pas métabolisé par le CYP3A4, p.ex. la béclo-méthasone; la dose du corticostéroïde sera la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Il faut encore noter que les symptômes de la lipodystrophie, un effet indésirable connu des inhibiteurs de la protéase, présentent des similitudes avec les symptômes du syndrome de Cushing, tels qu'une assimilation de graisse au niveau du ventre, et entre la nuque et le dos; ce qui peut contribuer dans certains cas à retarder le diagnostic.

1 Stockley's Drug Interactions (update 3<sup>ème</sup> trimestre 2013), version électronique, terme de recherche « fluticasone »

2 HIV Medicine 2008;9:389-96 (doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00579.x)

3 Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5509

