

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Janvier 2014  
Volume 41  
Numéro 1

---

Nouveautés 2008, état de la question 5 ans plus tard: aliskirène, busserole, exénatide et sitagliptine, fésotérodine, mélatonine, nabumétone, rétapamuline, rimonabant, natalizumab

**> p.1**

---

Informations récentes décembre 2013: ceftaroline fosamil, décitabine, lixisénatide, dihydroergotamine par voie orale, kétoconazole par voie orale, ritodrine par voie orale

**> p. 5**

---

Révision des avis du Conseil Supérieur de la Santé concernant la vaccination antipneumococcique des adultes et des enfants à haut risque

**> p. 7**

---

Pharmacovigilance: restriction de l'utilisation des  $\beta_2$ -mimétiques comme tocolytiques

**> p. 9**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme nous l'avions fait en janvier 2013, nous revenons dans le présent numéro sur des médicaments arrivés sur le marché il y a 5 ans de cela, et qui ont un impact dans la pratique générale. Le rimonabant (Acomplia®), commercialisé en janvier 2008 pour le traitement de l'obésité, a été rapidement retiré du marché en raison d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques. Pour quelques autres médicaments, les connaissances acquises ces cinq dernières années n'ont pas abouti à des conclusions aussi radicales, mais permettent de mieux situer leur place au sein de l'arsenal thérapeutique.

Des experts s'accordent à dire qu'il faut protéger par la vaccination les patients à risque élevé (aussi bien les enfants que les adultes) d'infections invasives à pneumocoques. Il n'est toutefois pas toujours simple de savoir quels sont ces patients à risque élevé, ni avec quels vaccins et à quel moment il est préférable de les vacciner, surtout depuis que le vaccin conjugué à 13 valences est également recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé pour la vaccination des adultes. Le présent numéro tente de résumer les données disponibles et d'apporter des éléments de réponse à la question de savoir comment réaliser au mieux cette protection dans la pratique.

**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.

---

## NOUVEAUTÉS 2008 : ÉTAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Le présent article propose une mise à jour des connaissances, 5 ans après leur commercialisation, d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2008. Comme dans l'article « Nouveautés 2007 : état de la question 5 ans plus tard » paru dans les Folia de janvier 2013, nous discutons ici d'une sélection de médicaments, notamment ceux ayant un impact dans la pratique générale.

### Aliskirène

L'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, n'est pas un médicament de premier choix dans le traitement de l'hypertension. Cinq ans après sa commercialisation, on ne dispose pas de preuves d'une plus-value de l'aliskirène par rapport aux autres antihypertenseurs, et des données quant à un éventuel effet sur la morbidité ou la mortalité font toujours défaut. L'association d'aliskirène à un autre médicament agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartan) n'est certainement pas recommandée: elle est associée à un risque élevé d'effets indésirables graves.

L'aliskirène (Rasilez®) est le premier représentant des inhibiteurs directs de la rénine agissant, tout comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans, sur le système rénine-angiotensine. L'aliskirène est proposé en monothérapie ou en association à d'autres antihypertenseurs dans le traitement de l'hypertension artérielle [voir Folia de mai 2008]. L'efficacité de l'aliskirène sur les chiffres tensionnels est comparable à celle des IECA et des sartans, mais contrairement à ceux-ci, on ne dispose pas de données avec l'aliskirène sur la morbidité ou la mortalité. L'aliskirène n'est pas indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ni en cas de néphropathie chronique. Le profil d'effets indésirables de l'aliskirène et les précautions d'usage en ce qui concerne le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale sont comparables à ceux des IECA et des sartans. Des cas

d'angioedème ont aussi été rapportés avec l'aliskirène, et la prudence s'impose chez les patients ayant déjà présenté un angioedème sous IECA ou sartan.

L'association d'aliskirène à un IECA ou un sartan (double inhibition du système rénine-angiotensine) a été discutée dans les Folia de septembre 2013 et ne se justifie pas. Une telle association n'apporte aucun bénéfice thérapeutique en termes de cardio- et néphroprotection chez des patients à risque ni en ce qui concerne la mortalité, et est de plus associée à un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux.

[Folia de mars 2011, juin 2012 et septembre 2013; *Australian Prescriber* 2009;32:132-5; *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. CD007066 (DOI:10.1002/14651858.CD007066.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012; 341:173; 349:820; 350:85 ]

## Busserole

Même 5 ans après l'introduction de cet extrait de feuilles d'*Arctostaphylos uva-ursi* (syn. busserole; Urocystil®), des preuves d'efficacité et d'innocuité manquent toujours, et

il n'y a pas d'arguments en faveur de ce produit dans la prise en charge des symptômes de cystite non compliquée.

## Exénatide et sitagliptine

L'exénatide et la sitagliptine sont des antidiabétiques qui augmentent l'effet incrétine; ils sont proposés, généralement en association à d'autres antidiabétiques, en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à la metformine, en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids représentent une préoccupation majeure. On ne dispose pas d'études avec l'exénatide ou la sitagliptine sur la mortalité et les complications à long terme du diabète. Deux études récentes réalisées avec d'autres antidiabétiques augmentant l'effet incrétine (saxagliptine, alogliptine) dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques exigée par la FDA, n'ont pas montré de diminution ni d'augmentation de l'incidence des événements cardio-vasculaires sur une période de 1,5 à 2 ans [voir Folia de novembre 2013]. Le rôle exact des médicaments augmentant l'effet incrétine est toujours incertain vu leur coût élevé et les incertitudes quant à leurs effets à long terme sur des critères d'évaluation cliniquement significatifs.

L'exénatide (Byetta®) et la sitagliptine (Januvia®) sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'antidiabétiques agissant sur l'hormone incrétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la libération du glucagon et en stimulant la libération d'insuline glucose-dépendant par le pancréas [voir Folia de février 2008]. On distingue d'une part les analogues du GLP-1 (exénatide, liraglutide et lixisénatide), qui sont administrés en injection sous-cutanée, et d'autre part les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine), qui sont administrés par voie orale. La question qui se pose est de savoir quelle est la place de ces classes d'antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2. Selon les re-

commandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) discutées dans les Folia de mai 2013, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 y sont des antidiabétiques de deuxième choix, c.-à-d. en cas d'efficacité insuffisante de la metformine, ou de contre-indication ou d'intolérance à celle-ci, en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids constituent une préoccupation majeure. Par rapport aux autres antidiabétiques, les médicaments agissant sur l'hormone incrétine n'entraînent pas de prise de poids et provoquent moins d'hypoglycémies, mais 5 ans après leur commercialisation, on ne dispose pas de données suffisantes quant à leur effet sur la mortalité ou sur les complications à long terme du diabète. Deux études parues récemment, réalisées dans le cadre de l'éva-

luation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques, exigée par la FDA, n'ont pas montré de diminution ni d'augmentation des événements cardio-vasculaires avec les inhibiteurs de la DPP-4 saxagliptine et alogliptine (non disponible en Belgique) sur une période de 1,5 à 2 ans [voir Folia de novembre 2013]. Des études de plus longue durée sont en cours. Il convient également de tenir compte du coût plus élevé des nouveaux antidiabétiques par rapport aux médicaments plus anciens, de leurs effets indésirables (surtout des troubles gastro-

intestinaux; voir 5.1.6. et 5.1.7. dans le Répertoire) et des incertitudes quant à leur innocuité à long terme. L'EMA a procédé récemment à une évaluation du risque potentiel de pancréatite et de cancer du pancréas avec les médicaments augmentant l'effet incrétiline et a conclu qu'un lien de causalité n'est pas prouvé. La prudence reste toutefois de mise chez les patients avec des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. [Folia de septembre 2013; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)]

## Fésotérodine

**Le traitement de l'instabilité vésicale repose avant tout sur des mesures non médicamenteuses. L'efficacité des traitements médicamenteux est limitée, et il n'est pas prouvé que la fésotérodine apporte une plus-value par rapport aux autres anticholinergiques.**

La fésotérodine (Toviaz®) est un spasmolytique anticholinergique proposé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour le traitement de l'incontinence urinaire d'urgence [voir Folia de décembre 2008]. Elle est rapidement hydrolysée en un métabolite actif identique à celui de la toltérodine. A l'instar des autres anticholinergiques, l'efficacité de la fésotérodine dans la prise en charge de l'incontinence urinaire

est limitée, et aucune plus-value n'a été démontrée par rapport à la toltérodine ou aux autres anticholinergiques. Le choix du traitement se fera en fonction de la tolérance du patient aux effets indésirables et du coût. [Fiche de transparence «Incontinence urinaire»; *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.; *La Revue Prescrire* 2012; 349 :812]

## Mélatonine

**La mélatonine n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'insomnie vu son efficacité modeste, le risque d'interactions, les incertitudes à long terme, et son coût deux fois plus élevé par rapport aux benzodiazépines et aux Z-drugs.**

La mélatonine est enregistrée sous le nom de spécialité Circadin® pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire (c.-à-d. sans cause sous-jacente) chez les patients de 55 ans ou plus [voir Folia de février 2008]. L'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil est cependant

peu étayée, et on ne dispose pas d'études comparatives entre la mélatonine et les benzodiazépines ou les Z-drugs; dans une comparaison indirecte, la mélatonine est apparue moins efficace que le zolpidem. Bien que la mélatonine semble inoffensive à court terme, son efficacité et son inno-

cuité à long terme ne sont pas connues; un risque de dépendance à long terme ne peut donc être exclu. La mélatonine expose à un risque d'interactions pharmacodynamiques, entre autres avec l'alcool et les médicaments à effet sédatif, et d'interactions pharmacocinétiques avec entre autres une

### **Nabumétone**

La nabumétone (Gambaran®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) commercialisé en Belgique depuis mai 2008, mais qui existe depuis une vingtaine d'années dans d'autres pays. Il s'agit d'une prodrogue qui est rapidement métabolisée en un métabolite actif proche du naproxène. La nabumétone n'est indiquée que dans le traitement symptomatique des maladies musculo-squelettiques. Selon une Revue *Cochrane*, la nabumétone n'a

augmentation des taux de mélatonine avec les inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la fluvoxamine, la cimétidine, les estrogènes et estroprogestatifs, les quinolones).

[Fiche de transparence « Insomnie »; *Farmaco-therapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012;32:413]

pas de place dans la prise en charge de la douleur postopératoire vu l'absence de preuves d'efficacité. Il n'est pas prouvé que la nabumétone ait un avantage en termes d'effets indésirables par rapport à d'autres AINS tels que l'ibuprofène ou les AINS COX-2 sélectifs.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12 . CD007548 (DOI:10.1002/14651858.CD007548.pub2); *Farmaco-therapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) ]

### **Rétapamuline**

**La rétapamuline est, tout comme l'acide fusidique, sûre et efficace dans le traitement de courte durée des infections cutanées superficielles non compliquées, mais il convient de tenir compte de son coût plus élevé. La rétapamuline n'est pas indiquée dans les infections à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA).**

La rétapamuline (Altargo®) est un antibiotique à usage topique proposé depuis juin 2008 dans le traitement de courte durée (5 jours) des infections superficielles de la peau (telles que impétigo, plaies infectées) chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 9 mois. Il s'agit du premier dérivé de la pleuromutiline à usage humain; cette classe d'antibiotiques est utilisée depuis longtemps en médecine vétérinaire. Les données disponibles indiquent que la rétapamuline est aussi efficace dans les infections superficielles de la peau par des germes tels que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* que les autres antibiotiques à usage topique (acide fusidique, mupirocine) et que la céfalexine par

voie orale. La rétapamuline n'est pas indiquée en cas d'infection due ou pouvant être due à un *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA); la mupirocine est ici le traitement de premier choix .

En raison de son mode d'action, la rétapamuline expose à un faible risque de résistance croisée avec d'autres antibiotiques à usage topique. Ses effets indésirables sont rares et consistent essentiellement en des réactions locales dues à la présence de l'excipient butylhydroxytoluène.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1. CD003261 (DOI:10.1002/14651858.CD003261.pub3); *Martindale The Complete Drug Reference* ]

## Rimonabant

Le rimonabant (Acomplia®) est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 qui a été enregistré et commercialisé en janvier 2008 pour le traitement de l'obésité, et retiré du marché en décembre

2008 en raison de ses effets indésirables neurologiques et psychiatriques (incluant dépression et tendances suicidaires).

[Folia de février et décembre 2008; *Pharma Selecta* 2010 ; 20]

## Natalizumab

Le natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal proposé, à raison d'une injection intraveineuse par mois, dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions en cas d'échec des autres traitements [voir Folia de février 2008]. Il n'est

toutefois pas prouvé que le natalizumab soit plus efficace que les interférons  $\beta$ , et il expose à des effets indésirables parfois graves tels qu'une leucoencéphalite ou des réactions d'hypersensibilité.

[Folia de mars 2009; *La Revue Prescrire* 2013 ; 352 :141]

## Informations récentes décembre 2013

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

- Le **ceftaroline fosamil (Zinforo®▼)**; chapitre 11.1.1.2.5.) est la prodrogue de la ceftaroline, une nouvelle céphalosporine dite du cinquième groupe, proposée pour le traitement en milieu hospitalier des pneumonies acquises en communauté et des infections graves de la peau et des tissus mous. La prodrogue est administrée par voie intraveineuse, et est rapidement métabolisée dans le sang en ceftaroline. Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du cefotaxime (céphalosporine du 4<sup>ème</sup> groupe), mais la ceftaroline est plus active sur les coques Gram positif dont les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline est inactive sur la plupart des entérocoques, le *Pseudomonas aeruginosa* et les bactéries dites « atypiques » (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*,

*Chlamydia*). Les effets indésirables de la ceftaroline sont ceux des céphalosporines (surtout réactions allergiques, troubles digestifs, troubles hématologiques, troubles rénaux). La ceftaroline est principalement éliminée par voie rénale, et son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. La ceftaroline expose à des interactions pharmacodynamiques avec des médicaments ayant aussi une toxicité rénale tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse. Il n'est pas prouvé que la ceftaroline soit plus efficace que les autres antibiotiques auxquels elle a été comparée tant dans les pneumonies acquises en communauté que dans les infections de la peau et des tissus mous. La ceftaroline n'est donc pas un antibiotique de premier choix mais peut être une alternative en cas d'échec à d'autres antibiotiques.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *La Revue Prescrire* 2013; 33: 657

<sup>2</sup> *Australian Prescriber* 2013; 36: 105-7

- La **décitabine (Dacogen®▼)**; chapitre 13.2.3.) est un analogue des pyrimidines proposé dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte. Ses effets indésirables consistent essentiellement en des troubles digestifs et des troubles hématologiques (avec risque d'infections graves et de saignements).

- Le **lxisénatide (Lyxumia®▼)**; chapitre 5.1.6.) est, comme l'exénatide et le liraglutide, un incrétinomimétique ou analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Le lxisénatide est enregistré pour le traitement du diabète de type 2 en association (bi- ou trithérapie) à des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale (c.-à-d. une insuline à durée d'action intermédiaire ou un analogue insulinique à longue durée d'action). L'ajout de lxisénatide à un traitement associant un sulfamidé hypoglycémiant et une insuline basale n'est pas recommandé en raison du risque accru d'hypoglycémie. La posologie mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est de 10 à 20 µg par jour en une seule injection sous-cutanée dans l'heure précédant le premier repas de la journée ou le repas du soir. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres analogues du GLP-1 (surtout troubles digestifs, hypoglycémies en association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou une insuline basale). Les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments. L'efficacité à long terme des incrétinomimétiques, surtout en

ce qui concerne les complications micro- et macrovasculaires du diabète, n'est pas connue, de même que leur innocuité à long terme. La place de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 reste dès lors limitée.

- Les spécialités **Dihydergot®** et **Dystonal®** à base de **dihydroergotamine par voie orale** (chapitre 10.9.1.2.) sont retirées du marché. La dihydroergotamine par voie orale était utilisée sans beaucoup d'arguments dans le traitement de la crise migraineuse aiguë et de l'hypotension orthostatique [voir Folia d'avril 2013]. La dihydroergotamine sous forme de spray nasal est toujours disponible pour le traitement de la crise migraineuse aiguë.

- Les **comprimés à base de kétocozazole (Nizoral®)**; chapitre 11.2.3.) sont retirés du marché. La place du kétoconazole par voie systémique était limitée en raison de son hépatotoxicité. Le kétoconazole est toujours disponible sous forme de crème et de shampooing.

- Les **comprimés à base de ritodrine (Pre-Par®)**; chapitre 6.4.2.), un  $\beta_2$ -mimétique utilisé comme tocolytique, sont retirés du marché. Cette décision fait suite à une recommandation du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en raison de la balance bénéfice-risque jugée négative (voir p.9 dans ce numéro des Folia). La ritodrine est toujours disponible sous forme injectable pour une tocolyse de courte durée dans des conditions spécifiques.

## RÉVISION DES AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ CONCERNANT LA VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DES ADULTES ET DES ENFANTS À RISQUE ACCRU

Le Conseil Supérieur de la Santé a révisé les avis concernant la vaccination antipneumococcique des adultes et la vaccination antipneumococcique des enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques (nommés ci-après « enfants à haut risque »). Chez les adultes à risque accru d'infections à pneumocoques et chez les enfants à haut risque, on recommande l'administration séquentielle du vaccin à 13 valences et du vaccin à 23 valences (d'abord le vaccin à 13 valences, suivi après minimum 8 semaines par le vaccin à 23 valences). La recommandation de ce schéma séquentiel repose sur des données immunologiques, suggérant une meilleure réponse immunitaire; on ignore encore les conséquences d'un tel schéma en termes de protection contre les infections (invasives) à pneumocoques. Les recommandations concernant la vaccination antipneumococcique des enfants en bonne santé restent inchangées.

Il existe deux types de vaccins antipneumococciques: un vaccin non conjugué (à 23 valences) et un vaccin conjugué (à 10 et à 13 valences). Dans les Folia de juin 2012, nous avons signalé que le vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences, qui était jusqu'alors uniquement utilisé chez les nourrissons et les enfants, est également approuvé pour utilisation chez les adultes âgés de 50 ans ou plus. Entre-temps, l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a approuvé l'utilisation du vaccin à 13 valences pour tous les âges.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a récemment révisé les avis concernant la vaccination antipneumococcique des adultes et la vaccination antipneumococcique des enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques (nommés ci-après « enfants à haut risque »). Les fiches de vaccination mises à jour peuvent être consultées sur [www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm](http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm).

### **Vaccination antipneumococcique de l'adulte (avis CSS n° 8817)**

Le Conseil Supérieur de la Santé a redéfini les groupes cibles pour la vaccination antipneumococcique, par ordre de priorité:

- Adultes présentant un risque accru d'infections à pneumocoques, entre autres les personnes immunodéprimées, celles présentant une splénectomie ou une asplénie fonctionnelle, et les personnes présentant une fuite du liquide céphalo-rachidien ou porteuses d'un implant cochléaire.
- Adultes présentant une affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, alcooliques, fumeurs.
- Adultes en bonne santé âgés de 65 ans et plus.

Chez les adultes présentant un risque accru d'infections à pneumocoques, le CSS conseille d'administrer d'abord une dose du vaccin à 13 valences, suivie après minimum 8 semaines d'une dose du vaccin à 23 valences; un rappel avec le vaccin à 23 valences est recommandé tous les 5 ans.

Dans les autres groupes cibles, deux options sont proposées, soit (1) le schéma appliqué

chez les adultes présentant un risque accru d'infections à pneumocoques, soit (2) l'administration unique d'une dose du vaccin à 23 valences; quel que soit le schéma choisi, on ne recommande qu'un seul rappel avec le vaccin à 23 valences après 5 ans.

Lorsqu'un adulte a déjà reçu une dose du vaccin à 23 valences, il convient d'attendre au moins un an avant de vacciner avec le vaccin à 13 valences; ensuite, un rappel avec le vaccin à 23 valences peut être administré après 5 ans. Le vaccin à 13 valences peut être administré simultanément au vaccin contre la grippe.

Chez les personnes de plus de 75 ans, le CSS conseille d'évaluer individuellement la nécessité de la vaccination; le CSS affirme qu'il existe peu de preuves que la vaccination antipneumococcique soit encore efficace au-delà de l'âge de 80 ans.

### **Vaccination antipneumococcique des enfants à haut risque (avis CSS n° 8757)**

L'avis concerne la vaccination des enfants (jusqu'à l'âge de 18 ans) présentant un risque élevé d'infections invasives à pneumocoques, tels que les enfants présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, une affection chronique pulmonaire, rénale ou cardiaque, ayant un implant cochléaire, ou atteints d'une immunodéficience (congénitale ou suite à un traitement immunosuppresseur) ou d'une affection immunosuppressive telle que la leucémie ou une infection par le VIH.

Tout comme dans la population des adultes à risque accru, on recommande aussi dans la population des enfants à haut risque une utilisation séquentielle du vaccin à 13 valences et du vaccin à 23 valences (d'abord le vaccin à 13 valences, suivi après minimum 8 semaines du vaccin à 23 valences). Le nombre de doses du vaccin à 13 valences dépend de l'âge et des vaccinations antipneumococciques an-

térieures éventuelles. Une vaccination de rappel (avec le vaccin à 23 valences) est recommandée tous les 5 ans chez les enfants présentant une asplénie fonctionnelle ou une splénectomie (à envisager sur base individuelle chez les autres enfants à risque accru). Chez les enfants en bonne santé, le schéma vaccinal reste inchangé; on utilise uniquement le vaccin à 13 valences (voir « Calendrier vaccinal de base » dans le tableau 12a du Répertoire).

### **Discussion**

- Les recommandations du CSS concernant la vaccination antipneumococcique des enfants et adultes immunodéprimés figurent dans l'avis CSS n° 8561 « Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques » (sur <http://tinyurl.com/CSS-8561-vacc-immuno>; voir Folia d'avril 2013). Chez les patients immunodéprimés, il est difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité des vaccins: la réponse immunitaire peut être réduite et des données portant directement sur la protection font défaut dans cette population.

- En ce qui concerne la protection contre les infections (invasives) à pneumocoques conférée par les vaccins antipneumococciques chez l'adulte, les preuves sont minimes.

- Avec le vaccin non conjugué à 23 valences, on a observé chez les personnes âgées sans comorbidité une protection partielle, entre autres contre la bactériémie, mais l'effet sur la pneumonie et la mortalité n'était pas clair. Il n'existe pratiquement pas de données concernant la protection chez les patients présentant une pathologie sous-jacente.
- Avec le vaccin conjugué à 13 valences, les données chez les adultes se limitent à la mesure de la réponse immunitaire. Chez les adultes immunocompétents, celle-ci

s'avérait au moins aussi élevée qu'avec le vaccin à 23 valences [voir Folia de juin 2012]. Même si les vaccins conjugués sont en théorie plus avantageux que les vaccins non conjugués en ce qui concerne l'importance et la durée de la protection, seules des études cliniques sont en mesure d'apporter des réponses définitives. Les premiers résultats d'une étude sur la protection contre la pneumonie avec le vaccin à 13 valences chez l'adulte (étude CAPITA) sont attendus dans le courant de 2014.

- Les données concernant l'usage séquentiel des vaccins à 13 et à 23 valences se limitent à des mesures de la réponse immunitaire chez des adultes immunocompétents. On ignore encore ce que cela signifie en termes de protection contre les infections (invasives) à pneumocoques. Ceci devra être élucidé par des études avec des critères d'évaluation cliniques et un suivi de l'épidémiologie des infections à pneumocoques.

- Les taux de morbidité et de mortalité liés aux infections invasives à pneumocoques sont élevés chez les personnes âgées et les personnes immunodéprimées ou atteintes d'une maladie sous-jacente. Dans le cas où la vaccination permettrait de diminuer le poids de la maladie, il convient bien entendu d'en tenir compte. La décision de vacciner repose toutefois pour l'instant sur des données encore incomplètes en ce qui concerne l'efficacité des vaccins antipneumococques. Chez l'adulte, le prix plus élevé du vaccin à 13 valences peut également jouer un rôle dans la décision.

- Vu la gravité des infections à pneumocoques, en particulier chez les patients splénectomisés ou présentant une asplénie fonctionnelle et chez les personnes âgées, et tenant compte du fait que la vaccination ne confère qu'une protection partielle, il convient de traiter de manière adéquate et sans délai toute infection pouvant être due à des pneumocoques, même s'il s'agit de patients vaccinés.

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### RESTRICTION DE L'UTILISATION DES $\beta_2$ -MIMÉTIQUES COMME TOCOLYTIQUES

En raison du risque d'effets indésirables cardio-vasculaires (arythmies dont tachycardie et œdème pulmonaire), le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment recommandé les restrictions d'utilisation suivantes pour les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action [ritodrine (Pre-par®) et salbutamol (Ventolin®)] utilisés comme tocolytiques<sup>1,2</sup>.

- Les formes orales des  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action ne sont plus re-

commandées vu leur balance bénéfice-risque jugée défavorable.

- Pour les formes injectables, la balance bénéfice-risque reste favorable et celles-ci sont toujours autorisées pour une utilisation à court terme (jusqu'à 48 heures) dans des conditions spécifiques.

En raison de leurs effets indésirables cardio-vasculaires, l'utilisation de ces médicaments n'était déjà plus recommandée depuis plusieurs années comme tocolytiques de premier choix dans la plupart des directives [voir Folia d'octobre 2008].

<sup>1</sup> [www.fagg-afmps.be/fr/news/news\\_saba\\_2013\\_09.jsp](http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_saba_2013_09.jsp)

<sup>2</sup> [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema), "Document search", terme de recherche "short-acting-beta-agonists"

