

## ARTICLE

### Grossesse et allaitement: traitement médicamenteux du reflux gastro-œsophagien

Pendant la grossesse et la période d'allaitement, en cas de symptômes de reflux gastro-œsophagien et lorsque les mesures hygiénodététiques s'avèrent insuffisantes, les antiacides constituent le traitement médicamenteux de premier choix. Si ceux-ci sont inefficaces, on peut avoir recours à la ranitidine ou à un IPP. Les gastroprocinétiques n'ont pas de place.

### De moins en moins de preuves d'un impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants

### Top 25 des médicaments dans les dépenses soins ambulatoires de l'INAMI en 2015

### Controverses concernant l'élargissement des indications de l'empagliflozine

## INFORMATIONS RECENTES:



#### Nouvelles spécialités en médecine ambulatoire:

- laxatif osmotique à usage oral à base de sulfates de sodium, de magnésium et de potassium
- vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B



#### Nouvelles spécialités en oncologie:

- daratumumab
- cobimétinib



#### Suppressions:

- contraceptif oral de deuxième génération à base d'éthinylestradiol et de noréthistérone

## PHARMACOVIGILANCE

### Erreurs médicamenteuses liées au tramadol en gouttes pour usage oral: attention à la dose correcte!

## Ce mois-ci dans les Folia

Chez les femmes enceintes, mais également chez les femmes qui allaitent, il est prudent d'éviter autant que possible la prise de médicaments. Certaines affections, parfois spécifiquement liées à la grossesse, peuvent toutefois nécessiter un traitement médicamenteux. Certaines de ces situations seront discutées dans les Folia: ce numéro traite du problème du **reflux gastro-œsophagien chez la femme enceinte ou allaitante**.

On dispose actuellement d'un nombre important de données de patients provenant de dossiers médicaux informatisés, et il est tentant de vouloir effectuer toutes sortes d'analyses à partir de ces données et d'en publier les résultats. De telles publications paraissent donc très régulièrement au sujet des médicaments. En outre, cette source d'information (données provenant de dossiers) donne l'impression qu'il s'agit de données objectives de pointe. La réalité est cependant souvent tout autre, par exemple on ne retrouve souvent dans l'analyse que les données faciles à classer et à encoder. De telles méthodes de recherche sont par ailleurs, comme toutes les études observationnelles, sujettes à différentes formes de biais et à la présence de facteurs confondants. Ce type de biais peut expliquer en partie la relation observée entre **l'usage du paracétamol à un jeune âge** et un risque accru de **wheezing et d'asthme**. Cette relation a récemment été **remise en question** par des données provenant d'une étude randomisée en double aveugle.

La publication annuelle **des dépenses de l'INAMI pour des médicaments dans le secteur ambulatoire** est une bonne occasion pour réfléchir à la question du rapport coût/efficacité des médicaments. Ce numéro des Folia se penche sur quelques (groupes de) médicaments parmi le Top 25 de 2015.

# Grossesse et allaitement: traitement médicamenteux du reflux gastro-œsophagien

## Résumé

- Pendant la **grossesse**, les **symptômes de reflux gastro-œsophagien** sont fréquents. En présence de symptômes peu sévères, les **mesures hygiéno-diététiques** constituent la base du traitement. En cas de symptômes plus sévères, les **antiacides** constituent le **traitement médicamenteux de premier choix**. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec les antiacides, on peut avoir recours à la **ranitidine** (antihistaminique H<sub>2</sub>) ou à un **inhibiteur de la pompe à protons** (IPP, oméprazole comme premier choix). Des signes de tératogénicité n'ont pas été rapportés avec ces médicaments.

- Pendant la période d'**allaitement**, aucun signe de problèmes chez l'enfant allaité n'a été décrit avec les **antiacides**, la **ranitidine** et les **IPP**, mais les données sur l'utilisation de la ranitidine et des IPP sont très limitées.

- **Les gastroprocinétiques n'ont pas de place** dans le traitement du reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et la période d'allaitement.

## Introduction

Pendant la grossesse, les symptômes de reflux gastro-œsophagien sont fréquents et répondent généralement bien aux mesures hygiéno-diététiques comme l'évitement des repas riches en graisses, des aliments acides ou épicés, de l'alcool, du café et du tabac, et de la position allongée juste après un repas ou penchée en avant. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, des médicaments peuvent être utilisés. Cet article se penche sur la place et l'innocuité des antiacides, de la ranitidine et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans la prise en charge du reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et l'allaitement.

## Grossesse

### Antiacides

Les antiacides constituent le traitement de premier choix dans la prise en charge médicamenteuse du reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse. Il n'existe pas de recommandations claires permettant de faire un choix entre les différents antiacides pendant la grossesse, sauf en cas d'hypertension ou de troubles intestinaux (voir plus loin). Bien qu'il existe peu de données sur leur utilisation pendant la grossesse, les antiacides sont largement utilisés depuis longtemps et ne semblent pas présenter de risque particulier pour la femme enceinte ni pour le fœtus lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées et pendant une courte durée.

- Les données provenant d'études réalisées chez l'animal sont rassurantes quant au risque de tératogénicité.

Chez l'animal, le bicarbonate de sodium n'est pas apparu tératogène ni toxique pour le fœtus. Il n'y a pas de signes de tératogénicité avec les sels de calcium. On manque de données sur les sels d'aluminium et de magnésium. L'hydroxyde d'aluminium (ou algeldrate) et le carbonate calcique ne se sont avérés nocifs pour le fœtus qu'en cas de surdosage important chez la mère (anomalies de l'ossification et retard de calcification du squelette fœtal).

- Chez la femme enceinte, on possède une longue expérience avec le bicarbonate de sodium, pour lequel aucune tératogénicité n'a été décrite. Par contre, une utilisation prolongée de doses élevées peut mener à une rétention d'eau, de l'œdème, des troubles électrolytiques et une modification du pH sanguin chez la femme enceinte.
- Le carbonate de calcium peut également être utilisé pendant la grossesse mais une utilisation chronique de doses élevées peut exposer le fœtus à une alcalose métabolique.
- Les données concernant les sels d'aluminium et les sels de magnésium sont limitées. La prise de sels d'aluminium à doses élevées et pendant une période prolongée est à éviter car elle peut mener à des effets indésirables osseux et neurologiques chez le fœtus.
- Certains antiacides sont associés à des alginate ; étant donné que ces derniers ne sont pas résorbés, un risque pour le fœtus est peu probable.
- En cas d'hypertension chez la mère, on évitera les antiacides contenant du sodium. Si la mère souffre de constipation, les sels d'aluminium sont à éviter et en cas de transit intestinal accéléré, les sels de magnésium ne sont pas recommandés.

Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec les antiacides, on peut avoir recours aux inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, à savoir la ranitidine (antihistaminique H<sub>2</sub>) ou un inhibiteur de la pompe à proton.

### Antihistaminiques H<sub>2</sub>

La ranitidine est le seul antihistaminique H<sub>2</sub> encore sur le marché. Il n'est ni tératogène ni toxique pour le fœtus chez l'animal. Les études chez la femme enceinte ne mettent pas en évidence de risque accru de malformations congénitales, quel que soit le stade de la grossesse, mais ces données se basent sur un faible nombre d'expositions *in utero*. Les effets d'une exposition *in utero* à long terme à la ranitidine ne sont pas connus.

### Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP peuvent être utilisés à n'importe quel stade de la grossesse. Vu la plus grande expérience avec l'oméprazole,

celui-ci constitue l'IPP de premier choix.

- Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène avec les différents IPP.
- Chez la femme enceinte, les nombreuses données disponibles concernant l'oméprazole n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Cependant, les études n'ont pas permis de détecter une faible augmentation du risque d'anomalies congénitales ou de malformations mineures.
- Les données concernant l'utilisation du pantoprazole, du lansoprazole et de l'esoméprazole chez la femme enceinte sont limitées mais tendent vers la même conclusion.
- Les données concernant l'utilisation du rabéprazole chez la femme enceinte sont insuffisantes pour confirmer son innocuité.
- Les effets d'une exposition *in utero* à long terme à un IPP ne sont pas connus.

## Allaitement

### Antiacides

Les antiacides sont compatibles avec l'allaitement s'ils sont utilisés aux doses thérapeutiques recommandées et pendant une courte période. Le carbonate de calcium et le bicarbonate de sodium sont excrétés dans le lait maternel. Le carbonate de calcium n'influence pas la concentration en calcium du lait maternel. On manque de données concernant l'utilisation du bicarbonate de sodium pendant la période d'allaitement mais aucun risque particulier pour l'enfant allaité n'a été décrit. Les sources consultées ne disposent pas de données concernant les sels d'aluminium, les sels de magnésium et les alginates.

Pendant la période d'allaitement, une utilisation chronique de doses élevées d'antiacides, surtout ceux contenant du bicarbonate de sodium ou des sels d'aluminium, est à éviter vu le risque potentiel d'effets indésirables chez la femme enceinte ou le fœtus (décrits plus haut).

### Les antihistaminiques H<sub>2</sub>

La ranitidine, le seul antihistaminique encore sur le marché, peut être utilisée pendant la période d'allaitement. Elle est excrétée dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été décrit, l'ouvrage de référence Briggs recommande la prudence vu le nombre très limité de données. Par ailleurs, l'impact sur la sécrétion acide gastrique de l'enfant allaité ainsi que les effets à long terme d'une exposition de l'enfant allaité ne sont pas connus. Cependant, ces risques potentiels sont contrebalancés par

le bénéfice du traitement chez la femme allaitante. De plus, des données sur l'utilisation *off-label* de la ranitidine chez le nouveau-né montrent que celle-ci est bien tolérée. Enfin, les doses qui atteignent l'enfant par le lait maternel sont bien inférieures à celles utilisées chez le nouveau-né, de sorte qu'un effet clinique est peu probable.

### Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP sont excrétés dans le lait maternel. On ne dispose que de très peu de données (oméprazole, pantoprazole) voire d'aucune donnée (esoméprazole, lansoprazole, rabéprazole) sur leur utilisation pendant la période d'allaitement, ni sur les effets à long terme d'une exposition de l'enfant allaité à un IPP. Mais il n'existe pas d'indice de problèmes particuliers chez le fœtus. L'oméprazole est utilisé *off-label* dans le traitement de la maladie de reflux gastro-œsophagien du nouveau-né et est bien toléré. Selon l'ouvrage de référence Briggs, il existe un risque potentiel de suppression de la sécrétion acide gastrique chez le nouveau-né, mais les IPP sont toutefois instables en milieu acide et donc probablement rapidement détruits par l'acide gastrique du nouveau-né.

### Note: Gastroprocinétiques

L'efficacité des gastroprocinétiques métoclopramide et dompéridone dans le reflux est douteuse. De plus, l'absence de tératogénicité n'a pas été clairement prouvée, surtout pour la dompéridone [voir [Folia de mars](#) [Folia de mars 2012](#) et [Répertoire 3.4.](#)]. Les gastroprocinétiques ne sont donc pas à recommander pour le traitement du reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et la période d'allaitement.

### Sources générales

- Patientes enceintes ayant un reflux gastro-œsophagien. La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 521-6.
- A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation, 10th edition: Gerald G Briggs BPharm, Roger K Freeman MD.: version électronique.
- Lareb, consulté pour la dernière fois le 18/02/17, via [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC\\_Middelen\\_ter\\_behandeling](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Middelen_ter_behandeling) en [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC\\_Middelen\\_ter\\_behandeling1](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Middelen_ter_behandeling1)
- RCP ranitidine, RCP oméprazole
- Drugs and Lactation Database (LactMed), consulté pour la dernière fois le 21/02/17, via [toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm](http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm)
- Medications & Mother's milk, 2012 : Thomas W. Hale PhD, Hilary Rowe PharmD

# De moins en moins de preuves d'un impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants

[Déjà paru dans la rubrique "bon à savoir" sur notre site Web le 30/08/16]

## Résumé

Il avait été suggéré, sur base d'études observationnelles, que l'utilisation du paracétamol en bas âge pouvait augmenter le risque de wheezing et d'asthme. Dans les [Folia de décembre 2010](#), nous avons conclu que ces études, en raison de leurs limites, n'apportaient pas de réponse définitive et qu'il n'existe aucun argument en faveur d'un lien de causalité. Une étude randomisée en double aveugle, publiée récemment, apporte des preuves solides montrant que le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme, du moins chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un analgésique pour soigner des douleurs ou de la fièvre. Bien que cette étude ne portait pas sur le paracétamol et l'apparition d'asthme, elle contribue néanmoins à infirmer la suggestion de l'impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants.

La question de savoir si l'utilisation du paracétamol chez de jeunes enfants augmente le risque de wheezing ou d'asthme fait l'objet de discussions depuis des années. Cette discussion repose sur des données provenant d'études observationnelles, dont les résultats sont contradictoires, et jusqu'à présent, on concluait qu'il n'existait pas suffisamment d'arguments en faveur d'un lien de causalité. En effet, les études observationnelles comportent des limites, et les études ayant observé un lien sont biaisées par la confusion par indication (*confounding by indication*): les enfants utilisant fréquemment du paracétamol diffèrent en effet des enfants qui en utilisent moins ou pas du tout. Ces enfants présentent plus fréquemment de la fièvre et un malaise (indications pour le paracétamol) parce qu'ils sont par exemple plus sujets aux infections, et les infections virales des voies respiratoires constituent en soi une cause importante de wheezing [voir aussi les [Folia de décembre 2010](#)].

En raison des limites des études observationnelles, une étude randomisée en double aveugle a été menée chez des enfants présentant un asthme persistant léger (défini comme suit: symptômes durant plus de 2 jours par semaine, mais pas quotidiennement; environ 75 % de ces

enfants recevaient un traitement d'entretien consistant en un corticostéroïde inhalé faiblement dosé ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes). Les résultats ont récemment été publiés dans le *New England Journal of Medicine*.<sup>1</sup> L'utilisation au besoin (« as needed ») du paracétamol a été comparée à l'utilisation au besoin d'ibuprofène pour soulager la fièvre ou la douleur chez 300 enfants (âgés de 12 à 59 mois). A la fin de l'étude (48 semaines), les enfants des deux groupes avaient reçu 5,5 doses (valeur médiane) de paracétamol ou d'ibuprofène. On n'a pas observé de différence entre les groupes en ce qui concerne le nombre d'exacerbations d'asthme (critère d'évaluation primaire), ni en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires (entre autres l'utilisation d'un  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action comme traitement d'appoint).

Cette étude apporte des preuves solides montrant que, chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un analgésique en raison de douleurs ou de fièvre, le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme. L'utilisation du paracétamol ne doit donc pas être évitée chez ces enfants par crainte d'un contrôle moins bon de l'asthme. Cette étude ne permet pas de savoir si cette recommandation est également valable chez les enfants présentant un asthme plus sévère. Pour des raisons pratiques et éthiques, l'étude n'incluait pas de groupe placebo, et il ne peut donc pas être exclu que tant le paracétamol que l'ibuprofène ont un impact négatif sur le contrôle de l'asthme. L'auteur de l'éditorial juge cette hypothèse toutefois peu plausible étant donné que le nombre d'exacerbations de l'asthme correspondait à l'incidence attendue dans cette population.

Même chez les enfants ayant été exposés *in utero* au paracétamol, un risque accru de wheezing et d'asthme a été suggéré. Ici aussi, on peut admettre, en s'appuyant sur nos sources [Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.), Martindale], qu'il n'existe pas suffisamment de preuves en faveur d'un lien de causalité.

Le CBIP conclut, comme dans les Folia de décembre 2010, que le paracétamol reste le premier choix en cas de fièvre chez l'enfant.

## Sources spécifiques

- 1 Sheehan WJ et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375:619-30 (doi:10.1056/NEJMoa1515990)  
Litonjua AA (editorial). Acetaminophen an asthma – a small sigh of relief? *N Engl J Med* 2016;375:684-5 (doi:10.1056/NEJMe1607629)

# Top 25 des médicaments dans les dépenses soins ambulatoires de l'INAMI en 2015

*[Déjà paru dans la rubrique "bon à savoir" sur notre site Web le 16/02/17]*

Comme chaque année, les dépenses de l'INAMI pour les médicaments dans le secteur ambulatoire ont été publiées récemment. Il s'agit du top 25 des dépenses de l'INAMI en 2015 pour les médicaments remboursés délivrés dans les officines ouvertes. Les dépenses sont classées par principe actif [voir [www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be), cliquer sur « Publications »; terme de recherche « Infospot »]. Cette liste fournit bon nombre d'informations intéressantes.

La liste contient d'une part des médicaments coûteux qui sont utilisés par un nombre restreint de patients, tels que p.ex. les inhibiteurs du TNF adalimumab et étanercept, utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, et des facteurs de coagulation pour les patients atteints d'hémophilie. D'autre part, la liste contient des médicaments moins coûteux qui sont en revanche utilisés par beaucoup plus de patients. Parmi ceux-ci, nous en avons sélectionné quelques-uns que nous commentons de manière plus détaillée ci-après.

## Statines

Comme l'année dernière [voir [Folia de novembre 2015](#)], on retrouve trois statines dans le top 25 de 2015: la rosuvastatine (en troisième place), l'atorvastatine et la simvastatine (en douzième et treizième place). En 2015, un remboursement a été effectué au total pour 1.372.742 patients traités par l'une de ces 3 statines. La rosuvastatine a été prescrite à 21 % des patients traités par une statine. Ce médicament est trois à quatre fois plus coûteux que les autres statines et représente la moitié du budget de l'INAMI alloué aux statines. L'importante consommation de rosuvastatine contraste avec les données scientifiques qui ne justifient qu'une utilisation plus limitée de la rosuvastatine [voir [Folia de juillet 2015](#)].

## IPP

Comme les années précédentes, les IPP ont aussi à nouveau été fréquemment prescrits dans le secteur ambulatoire. Dans le top 25 on retrouve 2 IPP: le pantoprazole et l'oméprazole. En 2015, un remboursement a été effectué au total pour 1.816.542 patients traités par l'un de ces IPP. Ces données ne permettent toutefois pas de déterminer s'il s'agit ici de traitements de courte durée ou de traitements chroniques. Le pantoprazole reste l'IPP le plus populaire et a connu en 2015 une augmentation de 100.000 patients traités, par rapport à l'année précédente.

## AOD

Deux anticoagulants oraux directs (AOD) sont repris dans ce top 25. Le nombre de patients traités par le rivaroxaban a augmenté de 18 % par rapport à l'année précédente. L'apixaban, disponible depuis 2012, apparaît pour la première fois dans le top 25. Au total, environ 111.000 patients ont été traités en 2015 par l'un de ces deux AOD. Il existe plusieurs explications à ces chiffres. Il se pourrait que

la plus grande facilité d'administration de ces médicaments incite les prescripteurs à instaurer plus souvent qu'auparavant un traitement anticoagulant p.ex. chez un patient atteint de fibrillation auriculaire. Il se peut aussi que les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone et warfarine) soient remplacés, parfois inutilement ou à tort, par un AOD chez un nombre croissant de patients. Pour le positionnement nuancé des antagonistes de la vitamine K et des AOD, nous renvoyons aux [Folia de janvier 2017](#).

## Amoxicilline + acide clavulanique


Bien que la part d'amoxicilline + acide clavulanique sur la consommation totale d'amoxicilline et d'amoxicilline + acide clavulanique ne cesse de diminuer chaque année (de 61% en 2002 à 47% en 2013), l'association amoxicilline + acide clavulanique reste toujours très (trop ?) fréquemment prescrite en Belgique en pratique ambulatoire. Cette association est rarement indiquée en première ligne et, selon l'avis du CBIP, les principales indications en pratique ambulatoire sont les suivantes.

- Adultes: traitement empirique de la pneumonie chez les patients présentant une comorbidité ou une diminution de l'immunité; exacerbations aiguës de BPCO chez les patients présentant une comorbidité; pneumonie d'aspiration.
- Enfants: l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est à envisager dans les infections des voies respiratoires chez l'enfant que dans le cas d'une rhinosinusite aiguë ou d'une otite moyenne aiguë dont l'état ne s'améliore pas après 2 à 3 jours de traitement par l'amoxicilline en monothérapie.
- Certaines plaies par morsure.

## Palipéridone

La palipéridone, un antipsychotique atypique et le principal métabolite actif de la rispéridone, est apparu pour la première fois dans le top 25 en 2014 et occupe la 20e place en 2015. Selon la forme (orale ou préparation « dépôt » injectable), ce médicament est enregistré pour le traitement de la schizophrénie et/ou des troubles schizo-affectifs. Il n'est pas démontré que la palipéridone soit plus efficace ou plus sûre que les autres antipsychotiques et un traitement par la palipéridone est considérablement plus coûteux (pour la communauté, pas pour le patient) qu'un traitement par des antipsychotiques plus anciens. Rien ne justifie donc de privilégier la palipéridone par rapport à d'autres antipsychotiques [voir [Folia de janvier 2015](#)].

Ce top 25 des médicaments de 2015 représente une dépense d'environ 922 millions d'euros; les dépenses totales de l'INAMI pour les médicaments prescrits dans le secteur ambulatoire s'élevaient en 2014 à environ 2.600 millions d'euros (les données de 2015 ne sont pas encore disponibles). Cette somme ne comprend pas la



contribution personnelle du patient (appelée "ticket modérateur", souvent estimé à 20 %) ni le coût des médicaments non remboursés.  
Ce top 25 doit nous inciter à réfléchir à la question de savoir

si une prescription médicamenteuse plus adéquate ne pourrait pas permettre des économies et une redistribution des moyens pour d'autres besoins au sein de la communauté.

## Controverses concernant l'élargissement des indications de l'empagliflozine

[Déjà paru dans la rubrique " bon à savoir " sur notre site Web le 21/02/17, **Mis à jour le 20/04/17**]

Sur base de l'étude EMPA-REG [voir [Folia de novembre 2015](#) et [Folia de février 2017](#)], la FDA a approuvé en décembre 2016 aux Etats-Unis une nouvelle indication pour l'empagliflozine : outre le contrôle de la glycémie, l'empagliflozine y est aussi « *indiquée pour réduire le risque de mortalité cardio-vasculaire chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une affection cardio-vasculaire* »

([www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm)).

En Europe, la position de l'EMA vis-à-vis de cette nouvelle indication

([www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002677/WC500218154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002677/WC500218154.pdf)) n'est pas très explicite et n'est pas encore validée par la Commission Européenne, mais certains messages publicitaires laissent à croire que la position de l'EMA est comparable à celle de la FDA [situation au 21/02/17]. Entre-temps, la Commission européenne a donné son approbation à cette formulation plus nuancée des indications de l'empagliflozine, et le RCP de la spécialité Jardiance® a été adapté le 30/03/17 [**Mise à jour du 20/04/17**].

L'élargissement par la FDA des indications de l'empagliflozine à la protection cardio-vasculaire a occasionné beaucoup de discussions. Comme mentionné dans les [Folia de février 2017](#), l'étude EMPA-REG présente en effet un certain nombre de problèmes (méthodologiques, conflits d'intérêts) et les mécanismes d'action responsables du bénéfice cardio-vasculaire ne sont pas clairs. La différence par rapport au placebo est à peine statistiquement significative et la signification clinique de cet effet n'est pas claire.<sup>1,2</sup>

**Point de vue du CBIP.** Le CBIP maintient son avis que les résultats de l'étude EMPA-REG sont intéressants mais qu'ils ne sont pas suffisants pour tirer des conclusions quant à une réduction des complications cardio-vasculaires à long terme du diabète. Ces résultats ne permettent que de conclure à l'innocuité de l'empagliflozine chez les patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire élevé.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> P.S. Mueller. Cardiovascular Outcomes with Newer Antidiabetes Drugs. NEJM Journal Watch December 29, 2016

<sup>2</sup> The EMPA-REG outcome trial (empagliflozin). A critical appraisal. Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre; 2016, 24: 1-13

## Informations récentes mars 2017



### Nouvelles spécialités en médecine ambulatoire:

- laxatif osmotique à usage oral à base de sulfates de sodium, de magnésium et de potassium
- vaccin contre les méningocoques du séro groupe B



### Nouvelles spécialités en oncologie:

- daratumumab
- cobimétinib



### Suppressions:

- contraceptif oral de deuxième génération à base d'éthinylestradiol et de noréthistérone

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques")

### Nouvelles spécialités en médecine ambulatoire

**laxatif osmotique à usage oral à base de sulfates de sodium, de magnésium et de potassium**

**Eziclen**®▼ (chapitre 3.5.3.3.) est un laxatif osmotique à usage oral à base de sulfates de sodium, de magnésium et de potassium qui a pour indication le lavage de l'intestin avant une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale. La constipation n'est pas une indication. Outre les effets indésirables digestifs (flatulence, douleurs abdominales), cette association de sulfates expose, comme les autres laxatifs osmotiques, à un risque de déshydratation et de troubles électrolytiques. Il est dès lors important de veiller à ce que l'apport liquidien soit suffisant, et la prudence s'impose chez les personnes à risque (p.ex. les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque). En pratique, cette association de laxatifs n'apporte pas de plus-value par rapport aux autres laxatifs osmotiques, et son coût est plus élevé (€ 20,33 pour les 2 flacons nécessaires pour un lavage).<sup>1</sup>

### vaccin contre les méningocoques du séro groupe B

Un vaccin contre les méningocoques du séro groupe B (**Bexsero**®▼; chapitre 12.1.2.5.3.) est maintenant disponible pour l'immunisation active contre les infections invasives (méningite, septicémie) à *Neisseria meningitidis* du

sérogroupe B. Les méningocoques du séro groupe B représentent les principaux agents responsables de la méningite à méningocoques dans nos régions. L'incidence des infections invasives à méningocoques du séro groupe B est toutefois faible en Belgique (< 1/100.000 personnes/an en 2015), mais la morbidité et la mortalité sont relativement importantes<sup>2</sup>. Ce vaccin est constitué de 4 antigènes de certaines souches de méningocoque du séro groupe B ; d'après le RCP, des tests in vitro sur des isolats provenant de 5 pays européens (mais pas de Belgique) ont montré une couverture du vaccin contre environ 75% des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en Europe occidentale.

### Positionnement

Voir aussi l'article « Premier vaccin contre les méningocoques du séro groupe B » paru dans les [Folia de juillet 2013](#).

Le vaccin induit une réponse immunitaire relativement bonne même chez les très jeunes enfants. Au Royaume-Uni, la vaccination contre les méningocoques du séro groupe B a déjà été ajoutée aux vaccinations de base du nourrisson suivant un schéma à deux doses (2 et 4 mois) suivies d'une dose de rappel à 12 mois. Les premiers résultats montrent, 10 mois après le début du programme de vaccination, une diminution de 50% de l'incidence des infections invasives à méningocoque du séro groupe B par rapport à l'incidence observée avant le programme de vaccination. Ces résultats ne tiennent pas compte de la possibilité de variations spontanées dans la circulation de la bactérie et ne permettent donc pas de tirer des conclusions par rapport à des enfants non vaccinés. La durée exacte de protection et l'efficacité de la dose de rappel ne sont pas encore connues.<sup>3</sup>

### Schéma de vaccination

Groupe d'âge (1ère dose)	Primo-vaccination	Intervalle entre les injections	Rappel
2-5 mois	3 injections	min.1 mois	1 injection à l'âge de 12 à 15 mois
6-11 mois	2 injections	min. 2 mois	1 injection au cours de la 2ème année de vie, au moins 2 mois après la primovaccination
12-23 mois	2 injections	min. 2 mois	1 injection au moins 12 à 23 mois après la primovaccination
2-5 ans	2 injections	min. 2 mois	Nécessité non déterminée
Adolescents (11-19)	2 injections	min.1 mois	Nécessité non déterminée



ans)			
------	--	--	--

### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables consistent en des réactions locales au site d'injection (douleur, érythème, induration), de la fièvre, des céphalées, une irritabilité, de la somnolence, et rarement, un syndrome de Kawasaki.

### Avis pour la pratique

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore fait connaître son avis concernant la place de la vaccination contre le méningocoque du sérotype B. Le vaccin contre le méningocoque du sérotype B ne figure actuellement pas dans le calendrier vaccinal de base des nourrissons et des enfants, et n'est pas mis gratuitement à disposition par les Communautés (situation au 01/03/17). Un certain nombre de questions se posent concernant le degré de couverture vaccinale, l'âge optimal pour vacciner, la persistance d'une réponse immunitaire à long terme et la nécessité de rappels après la primovaccination. Il est actuellement difficile de prédire quel sera le bénéfice apporté par le vaccin, et d'en déterminer le rapport coût-efficacité. Même chez les personnes vaccinées, les recommandations en ce qui concerne l'antibiothérapie prophylactique doivent être suivies en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoques vu que la protection du vaccin n'est que partielle. Le coût est de € 86,52 par injection (non remboursé ; situation au 01/03/17).

### Nouvelles spécialités en oncologie

#### daratumumab

Le daratumumab (**Darzalex**<sup>®</sup> ; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal qui a pour indication le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire. Dans les études, le daratumumab a entraîné une augmentation de la survie sans progression de quelques mois, mais au prix d'effets indésirables parfois graves tels réactions liées à la perfusion, pneumonie, hypertension, troubles hématologiques. Il s'agit d'un médicament orphelin à usage hospitalier dont le coût est de € 3.844 pour les 2 flacons de 400 mg/20 ml généralement nécessaires par administration.<sup>4</sup>

#### cobimétinib

Le cobimétinib (**Cotellic**<sup>®</sup> ; chapitre 13.7.) est un inhibiteur des protéines kinases MEK qui a pour indication le

traitement de certains mélanomes métastasés ou non résécables chez des patients porteurs de la mutation BRAFV600 (environ 50% de ces patients). Le cobimétinib est utilisé en association avec le vémurafénib (un inhibiteur de la protéine kinase BRAF). Les principaux effets indésirables du cobimétinib consistent en rash, diarrhée, insuffisance cardiaque, pneumopathie interstitielle, hémorragies, troubles rétinien, hépatotoxicité. Le cobimétinib est un substrat du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (voir [Tableau Ic](#) et [Tableau Id dans Intro 6.3.](#)). Chez les patients n'ayant pas encore reçu de traitement pour ce stade de la maladie, l'association d'un inhibiteur des kinases MEK et d'un inhibiteur de la protéine BRAF augmente la survie de quelques mois ; il ne semble pas que ce bénéfice soit supérieur avec l'association cobimétinib + vémurafénib par rapport à l'association tramétinib + dabrafénib. Le cobimétinib est un médicament à usage hospitalier dont le coût est de € 5.802 pour un traitement de 21 jours.<sup>5</sup>

### Suppressions

#### contraceptif oral de deuxième génération à base d'éthinylestradiol et de noréthistérone

La spécialité **Ovysmen**<sup>®</sup> (chapitre 6.2.1.1.), un contraceptif oral de deuxième génération à base d'éthinylestradiol et de noréthistérone, est retirée du marché et il n'existe plus de contraceptif oral à base de noréthistérone.

### Sources spécifiques

- 1 Sulfates de sodium, de magnésium et de potassium. Encore une préparation orale pour lavage colique. La Revue Prescrire 2016;36:412-3
- 2 Institut Scientifique de Santé Publique (ISSP), Neisseria meningitidis: via <https://www.wiv-isp.be/fr/sujets-sante/meningite> et <http://bacterio.iph.fgov.be/missions/neisseria-meningitidis>
- 3 SR Parikh, NJ Andrews, K. Beebejaan et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet 2016;388:2775-82 (doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3); NE Basta, H Christensen. 4CMenB vaccine effectiveness: reasons for optimism. Lancet 2016; 388: 2719-21 (doi: 10.1016/S0140-6736(16)32061-X); D Stephens. Boosters for meningococcal B vaccines? Lancet 2017; 17: 4-6 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)30377-2); Vaccin méningococcique B. Un vaccin immunogène peut-être utile en cas d'épidémie. La Revue Prescrire 2014;34:251-5
- 4 Three new drugs for multiple myeloma. The Medical Letter 2016;58:e70-71
- 5 Cobimétinib et mélanomes métastasés. Mutation BRAF V600: 2e inhibiteur des kinases MEK. La Revue Prescrire 2016;36:655-6

## Erreurs médicamenteuses liées au tramadol en gouttes pour usage oral: attention à la dose correcte!

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a récemment reçu une notification d'erreur médicamenteuse survenue chez un enfant de 9 ans avec du tramadol sous forme de gouttes pour usage oral. Une dose dix fois supérieure à la dose prescrite a été administrée. L'enfant a été pris en charge dans un service de soins intensifs.

Les symptômes d'un surdosage au tramadol sont: vomissements, myosis, troubles de la conscience, convulsions, difficultés respiratoires pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. Lors de la survenue de ces symptômes, une prise en charge médicale urgente et l'hospitalisation du patient sont nécessaires.

Des erreurs médicamenteuses avec le tramadol en gouttes pour usage oral ont également été rapportées dans d'autres pays (p.ex. en France<sup>1</sup>). Ces erreurs médicamenteuses sont principalement liées à un manque de connaissance de la posologie adéquate ou à un étiquetage peu clair.

Pour l'administration de tramadol en gouttes à usage oral, deux systèmes sont disponibles: (1) des flacons compte-gouttes et (2) des pompes doseuses (voir ci-dessous, situation au 1/1/17). Dans les RCP des spécialités munies d'une pompe doseuse, il est mentionné que les flacons compte-gouttes sont à préférer pour les enfants. **Pour ces flacons compte-gouttes, il existe en outre des différences dans le nombre de gouttes par ml de solution ; pour une spécialité, une goutte contient le double de mg de tramadol par rapport aux autres spécialités.**

Spécialité (pour plus de détails, voir 8.3.1. dans le Répertoire)	Concentration	Conversion ml de solution → nombre de gouttes ou de pressions → mg de tramadol
--	---------------	---

### Flacons compte-gouttes

<b>Contramal</b> (à partir de l'âge de 1 an)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 gouttes = 100 mg
<b>Dolzam</b> (à partir de l'âge de 14 ans)	100 mg / 1 ml	1 ml = <b>20 gouttes</b> = 100 mg
<b>Tradonal</b> (à partir de l'âge de 1 an)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 gouttes = 100 mg
<b>Tramadol EG</b> (à partir de l'âge de 1 an)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 gouttes = 100 mg
<b>Tramadol Sandoz</b> (à partir de l'âge de 1 an)	100 mg / 1 ml	1 ml = 40 gouttes = 100 mg

### Pompes doseuses

(le RCP mentionne clairement que chez les enfants il est préférable d'utiliser le flacon compte-gouttes)

<b>Contramal</b>	100 mg / 1 ml	1 ml = 8 pressions = 100 mg
<b>Tramadol Sandoz</b>	100 mg / 1 ml	1 ml = 8 pressions = 100 mg

A la demande de l'AFMPS, les firmes responsables vont améliorer l'étiquetage des spécialités de tramadol en gouttes pour usage oral. D'autre part, particulièrement lors de la prescription pour un enfant, il est recommandé :


#### • Au médecin prescripteur

- De mentionner sur la prescription une posologie **précise**, ne prêtant pas à confusion (par exemple en mg **et** nombre de gouttes).
- D'informer les patients/parents de la nécessité de respecter strictement la posologie prescrite.
- De rappeler aux parents la nécessité de tenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- D'informer les patients/parents des signes de surdosage, et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin ou de contacter le service d'urgences 112 en cas d'erreur de dosage ou lors d'apparition de symptômes de surdosage (une surveillance étroite est surtout importante après la première administration chez l'enfant).

#### • Au pharmacien

- De s'assurer que la **posologie prescrite** est exprimée **sans ambiguïté**.
- D'informer les patients/parents de la nécessité de respecter la posologie prescrite.
- **D'inscrire sur la boîte ou sur le flacon le nombre de gouttes à administrer par prise.**
- D'informer les patients/parents sur le fonctionnement d'un flacon compte-goutte.
- D'informer les patients/parents de la nécessité de consulter immédiatement un médecin ou le service d'urgences 112 en cas d'erreur d'administration ou de symptômes de surdosage.

Les effets indésirables suspectés, liés ou non à une erreur médicamenteuse, et les erreurs médicamenteuses, associées ou non à un effet indésirable, peuvent être notifiés au moyen des "fiches jaunes". Les "fiches jaunes" peuvent être obtenues sur demande auprès du service de



pharmacovigilance ([adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be)) ou peuvent être téléchargées en format PDF sur le site du CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be) > Espace de téléchargement). Les effets indésirables peuvent également être notifiés en ligne via le site web [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be).

### Sources spécifiques

1 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotheapeutische Informatie*), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (afmps).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: ([redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent),  
G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Toutes les informations et colophon intégral:  
[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.