

## ARTICLES

**Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne**

La rationalisation de l'usage des antibiotiques constitue l'un des piliers de la prise en charge de la problématique de la résistance. D'où l'attention que nous accordons chaque année à ce sujet. Cette année, nous accordons une attention particulière au rapport du jury de la réunion de consensus « L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire » (INAMI, 2016), à la place des antibiotiques chez les enfants atteints d'une otite moyenne sévère, à la place des antibiotiques en cas de bronchite aiguë et aux discussions récentes concernant la durée des antibiothérapies.

**Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : mise à jour**

La recommandation d'administrer une vaccination de rappel contre la coqueluche aux femmes enceintes (entre la 24<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse, et ce lors de chaque grossesse) est renforcée par les résultats d'études observationnelles récemment publiées. Il ressort de ces études que la vaccination de la mère en période de grossesse est associée à une diminution, chez le jeune nourrisson, de l'incidence de la coqueluche et à un impact positif sur la morbidité et la mortalité causées par la coqueluche.

**Commentaire: le glycérol est-il un antitussif efficace chez l'enfant?****Commentaire : controverses concernant l'élargissement des indications de l'empagliflozine**

La NPS Medicinewise (une organisation australienne, comparable au CBIP, qui fournit des informations indépendantes) attire l'attention sur un certain nombre de limites supplémentaires concernant l'analyse de l'étude EMPA-REG avec l'empagliflozine.

**INFORMATIONS RECENTES: septembre 2017****Nouveautés en oncologie**

- élotuzumab

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- lonococog alfa

**Suppressions**

- urofollitropine
- doxépine

**PHARMACOVIGILANCE****Vaccination contre le rotavirus et risque d'invagination intestinale : mise à jour****Ce mois-ci dans les Folia**

Chaque année, le numéro des Folia d'octobre rappelle l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les données dont on dispose pour pouvoir formuler des recommandations en matière d'usage des antibiotiques en Belgique ne permettent d'aboutir qu'à un « consensus d'experts ». Ceci a pour conséquence que les mêmes sources d'information, peuvent donner lieu à des avis légèrement divergents en fonction de l'interprétation ou de la préférence de la rédaction en question. Ceci s'explique par exemple par le fait qu'il manque souvent des données de résistance régionale concernant les patients appartenant au groupe cible - dans ce cas-ci les patients en contexte ambulatoire - et qu'on ne dispose pas toujours d'études comparatives permettant de définir la durée optimale de traitement. Par ailleurs, les médecins et les pharmaciens sont très demandeurs de directives concrètes. Pour y répondre, le CBIP se base, comme source principale pour ses publications, sur les recommandations de BAPCOC dans le « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire ».

Les vaccins (inactivés) actuels contre la coqueluche ne confèrent qu'une protection de courte durée. Des mesures complémentaires s'imposent donc pour protéger le groupe le plus vulnérable, à savoir les jeunes nourrissons qui n'ont pas encore - ou seulement partiellement - été vaccinés. Ce numéro évalue dans quelle mesure la vaccination en période de grossesse peut y contribuer.

# Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

## Résumé

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections (aiguës) des voies respiratoires. Le présent article aborde également (1) le rapport du jury de la réunion de consensus « L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire » (INAMI, 2016), (2) la place des antibiotiques chez les enfants atteints d'une otite séromuqueuse, (3) la place des antibiotiques en cas de bronchite aiguë et (4) les discussions récentes concernant la durée des cures d'antibiotiques, et ce suite à un article récent paru dans le BMJ.

## Usage plus rationnel des antibiotiques

- Un usage plus rationnel des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires constitue l'un des piliers de la prise en charge de la problématique de la résistance. On entend par là une réduction de l'usage des antibiotiques en général, mais aussi et plus spécifiquement, des quinolones et de l'association « amoxicilline + acide clavulanique ».

A partir du mois d'octobre, les médecins généralistes belges peuvent suivre la formation online « moins d'antibiotiques de manière sûre », une courte formation visant à aider les médecins généralistes à prescrire moins d'antibiotiques de manière sûre chez l'adulte (soutenue entre autres par BAPCOC ; via [www.e-learninghealth.be](http://www.e-learninghealth.be)). Sur [www.antibioticguardian.com/french](http://www.antibioticguardian.com/french), tout le monde est invité à s'engager à combattre la résistance aux antibiotiques.

- Certaines caractéristiques chez les médecins et les patients semblent favoriser une prescription plus fréquente d'antibiotiques.

- Un usage plus rationnel d'antibiotiques dans les infections des voies respiratoires constitue l'un des piliers de la prise en charge de la problématique de la résistance [voir [Folia d'octobre 2016](#)]. Bien que l'usage des antibiotiques dans le secteur ambulatoire ait diminué depuis 2000 en Belgique, il reste élevé. En 2014, BAPCOC a fixé comme objectif une forte diminution de l'usage des antibiotiques (aussi bien l'usage global que l'usage spécifique des quinolones et de l'association « amoxicilline + acide clavulanique ») dans le secteur ambulatoire d'ici 2025 [voir [site Web de BAPCOC](#), [Folia d'octobre 2015](#), et [Folia d'octobre 2016 concernant l'usage d'antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire \(chiffres de 2014\)](#)].

- La problématique de la surconsommation d'antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires ne se limite pas à la Belgique ou à l'Europe. C'est ce qu'illustrent à nouveau deux études observationnelles récemment publiées (une étude canadienne<sup>1</sup> et une étude américaine<sup>2</sup>). Les deux études révèlent en outre que, dans de nombreux cas, les antibiotiques prescrits ne sont pas les antibiotiques de premier choix, et ce sans raison valable telle qu'une allergie à la pénicilline par exemple. Il ressort de l'étude canadienne<sup>1</sup> que les médecins qui pratiquaient depuis plus de 10 ans, qui voyaient plus de 25 patients par jour et qui avaient obtenu leur diplôme ailleurs qu'aux Etats-Unis ou au Canada, étaient les plus gros prescripteurs d'antibiotiques ; les raisons n'en sont pas claires. Le fait que certaines caractéristiques chez les médecins, mais aussi chez les patients, semblent influencer la prescription d'antibiotiques, n'est pas une nouveauté. Une analyse de données de prescription belges (période 2002-2009) montre que des caractéristiques du patient (âge, sexe, classe sociale) et du médecin (âge, sexe, région en Belgique et qualification) influencent le choix pour l'amoxicilline ou pour des antibiotiques à large spectre.<sup>1b</sup>

## Rapport du jury de la réunion de consensus « Usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire » (INAMI, 2016)

Le rapport du jury<sup>3</sup> fournit des recommandations pour un usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant dans un certain nombre d'infections courantes des voies respiratoires. Les recommandations correspondent assez bien à celles formulées par BAPCOC<sup>4</sup>, et lorsque les avis sont divergents, ceux-ci ne remettent pas en question, selon le CBIP, les recommandations de BAPCOC.

En 2016, le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) de l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Le rapport du jury ([texte court](#), [texte long](#))<sup>3</sup> fournit les recommandations du jury, qui reposent sur les preuves disponibles et l'avis d'experts. Pour un certain nombre d'infections courantes des voies respiratoires chez l'enfant (entre autres angine, otite moyenne aiguë, rhinosinusite, pneumonie acquise en communauté), on explique notamment dans quelles situations un antibiotique peut être indiqué, quel antibiotique constitue alors le premier choix et quelles sont les alternatives, quelle est la posologie recommandée, quels facteurs (p.ex. l'âge) influencent la prise en charge, et dans quels cas il est souhaitable de renvoyer le patient vers un spécialiste.

**Commentaire du CBIP.** Les recommandations concernant le choix et la posologie des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires sont parfois peu étayées, p.ex. en raison du manque d'études tenant compte des données

locales en termes de résistance, et elles doivent parfois être formulées sur base d'un consensus. C'est pourquoi les recommandations formulées par les différentes instances peuvent d'une certaine manière varier entre elles, et être pourtant toutes défendables. Les recommandations dans le rapport du jury correspondent assez bien à celles formulées par BAPCOC<sup>4</sup>. Certaines différences mineures concernent la posologie des antibiotiques et le choix des antibiotiques de deuxième intention, mais elles ne sont pas en mesure de remettre en question les recommandations de BAPCOC. Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, les recommandations de BAPCOC restent la première source pour nos avis sur les groupes d'antibiotiques.

### Antibiotiques en cas d'otite moyenne séroumuqueuse?

Dans la revue d'*Evidence-Based Medicine* Minerva, une *Cochrane Review* récente concernant les antibiotiques chez l'enfant atteint d'otite moyenne séroumuqueuse a été discutée. La conclusion est que les antibiotiques augmentent peut-être les chances de résolution complète, mais au prix d'effets indésirables, et sans preuves d'un effet sur la nécessité d'un drain transtympanique ou sur le développement de la parole et du langage.

L'otite moyenne séroumuqueuse (OMS ou OME pour otite moyenne avec effusion) est une complication assez fréquente de l'otite moyenne aiguë. L'OMS se caractérise par une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne, sans signes d'une infection aiguë. Certaines études suggèrent que l'OMS aurait une origine bactérienne; raison pour laquelle l'effet des antibiotiques (par voie orale) dans le traitement de l'OMS a été évalué dans plusieurs études. Dans *Minerva*<sup>5</sup>, une revue indépendante d'*Evidence-Based Medicine* (EBM), une *Cochrane Review* (2016)<sup>6</sup> récente concernant la place des antibiotiques chez les enfants atteints d'OMS a été discutée. Nous citons ici la conclusion de Minerva "Pour la pratique": "Certains guides de pratique clinique ne mentionnent pas l'utilisation d'antibiotiques (*Duodecim Medical Publications*)<sup>7</sup> pour le traitement de l'otite moyenne séroumuqueuse (OMS) chez l'enfant, et d'autres la déconseillent tant en première ligne (*NHG-Standaard otitis media met effusie*)<sup>8</sup> qu'en deuxième ligne (*American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation*)<sup>9</sup>. Cette synthèse méthodique montre que l'utilisation d'antibiotiques en cas d'OMS s'accompagne d'une plus grande probabilité de résolution complète de l'OMS, mais au prix d'un risque accru d'effets indésirables. En outre, il n'y a pas de preuves indiquant que ce gain conduirait à une diminution de la nécessité de drains transtympaniques, et on ignore l'effet sur l'audition, le développement du langage, de la parole et le développement cognitif. Il n'existe pas de données concernant le risque potentiel sur le développement de résistances bactériennes."

### Antibiotiques en cas de bronchite aiguë non compliquée?

- Une *Cochrane Review* (2017) a constaté qu'en cas de bronchite aiguë non compliquée, le bénéfice escompté avec les antibiotiques est marginal par rapport au placebo.

- Une étude observationnelle montre qu'en cas d'infections non compliquées des voies respiratoires inférieures (définies dans cette étude par une toux aiguë récente), une attitude d'expectative en termes d'antibiothérapie est aussi sûre que l'instauration immédiate d'antibiotiques.

Dans le monde entier, les antibiotiques restent fréquemment prescrits aux patients présentant une bronchite aiguë non compliquée, se manifestant typiquement par une toux aiguë. Les recommandations belges concernant l'usage d'antibiotiques dans la bronchite aiguë sont claires: un traitement antibiotique n'est pas recommandé ni chez les enfants, ni chez les adultes.<sup>3,4</sup> Deux publications récentes confirment que le bénéfice des antibiotiques est marginal.

- Dans une mise à jour de la *Cochrane Review* (2017) sur les antibiotiques dans la bronchite aiguë<sup>10</sup> la conclusion est que par rapport au placebo, on peut s'attendre avec les antibiotiques tout au plus à un bénéfice marginal sur des critères d'évaluation liés à la toux, (p.ex. diminution de la durée de la toux d'une demi-journée tout au plus), tandis que les effets indésirables (principalement gastro-intestinaux) sont plus fréquents. Les auteurs signalent qu'il est impossible de se prononcer sur l'utilité des antibiotiques chez les patients âgés vulnérables présentant une importante comorbidité, parce qu'ils ont été exclus des études; même chez ces patients, selon les auteurs, tout bénéfice éventuel doit être évalué par rapport aux effets indésirables possibles, la médicalisation d'une maladie spontanément résolutive, le risque accru de résistance et le coût d'un traitement antibiotique. La crainte de voir apparaître plus fréquemment des complications graves en prescrivant moins d'antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires n'est pas confirmée par les données des études, et à condition de rester vigilant en ce qui concerne la présence de facteurs de risque et les signaux d'alarme, la prescription réduite d'antibiotiques semble pouvoir se faire de manière sûre [voir aussi *Folia* d'octobre 2014].
- Ce même problème a été abordé dans une récente étude observationnelle britannique<sup>11</sup> menée chez des patients ≥ 16 ans atteints d'une infection non compliquée des voies respiratoires inférieures (définie dans cette étude par une toux d'apparition récente ou s'aggravant pendant 3 semaines ou moins, sans comorbidité importante). Par rapport à la délivrance immédiate d'une prescription antibiotique, l'abstention de prescription d'antibiotiques ou la délivrance d'une « prescription différée » n'a abouti dans aucun des deux cas à une augmentation du nombre d'hospitalisations ou de décès dans les 30 jours. Les patients ayant reçu une «

prescription différée » revenaient moins fréquemment voir leur médecin en raison d'une aggravation des symptômes que les patients ayant reçu immédiatement une prescription d'antibiotique ou que ceux qui n'en avaient reçu aucune.

### Discussions concernant la durée des cures d'antibiotiques

D'après un article récent paru dans le BMJ, la recommandation habituelle de toujours achever complètement une cure d'antibiotiques doit être abandonnée. Des experts estiment cependant que ce message doit être nuancé vu que l'arrêt précoce d'une cure d'antibiotiques, p. ex. dès que les symptômes ont disparu, n'est certainement pas sans risque dans toutes les infections.

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site le 04/08/17]

La presse a accordé une attention particulière à propos d'un article paru récemment dans le BMJ, intitulé "The antibiotic course has had its day".<sup>12</sup> Le message de cet article est que la recommandation classique de toujours achever complètement une cure d'antibiotiques doit être abandonnée. L'argument sur lequel repose cette assertion est qu'il n'est pas prouvé que le fait d'interrompre prématurément une cure d'antibiotiques contribue au développement de résistance.

L'article a été repris dans les médias. Des experts belges et quelques auteurs de "rapid responses"<sup>13</sup> à l'article du BMJ s'accordent à dire que le message de l'article du BMJ peut avoir des conséquences néfastes en cas de mauvaise interprétation. Il n'est en effet pas prouvé que le fait de ne pas achever complètement la durée prévue d'une cure d'antibiotiques conduise à une augmentation du développement de résistance, et les données concernant la durée optimale d'un traitement sont souvent faibles. Il n'est cependant pas du tout clair sur quelles données on peut se baser pour déterminer la durée optimale. Interrompre la prise d'antibiotiques dès que les symptômes disparaissent n'est certainement pas sans danger pour toutes les infections. Il est difficile de définir quels sont les éléments qui déterminent la durée d'un traitement antibiotique. Seules des études évaluant l'efficacité de traitements plus courts par rapport à des traitements plus longs dans des groupes de patients spécifiques pourront apporter une

réponse claire.

Il est communément admis qu'éviter l'emploi inutile d'antibiotiques (entre autres dans les infections des voies respiratoires supérieures) reste la priorité étant donné qu'il s'agit là du principal facteur de développement de résistance bactérienne.

### Sources spécifiques

- 1 Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, Lihua L. et al. Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med* 2017;166:765-74 (doi: [10.7326/M16-1131](https://doi.org/10.7326/M16-1131)), avec edito Jones BE et Samore MH. Antibiotic overuse: clinicians are the solution. *Ann Intern Med* 2017;166(11):844-45 (doi: [10.7326/M17-1061](https://doi.org/10.7326/M17-1061))
- 1b Blommaert A, Coenen S, Gielen B, Goossens H et al. Patient and prescriber determinants for the choice between amoxicillin and broader-spectrum antibiotics: a nationwide prescription-level analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2383-92 (doi:[10.1093/jac/dkt170](https://doi.org/10.1093/jac/dkt170))
- 2 Hersh AL, Fleming-Dutra KE, Shapiro DJ, Hyun DY et al. Frequency of first-line antibiotic selection among US ambulatory care visits for otitis media, sinusitis, and pharyngitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1870-2 (doi:[10.1001/jamainternmed.2016.6625](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6625))
- 3 Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) de l'INAMI. Réunion de consensus "L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire". Voir, sur le site Web de l'INAMI, le rapport du jury [texte court](#), [texte long](#), ainsi que la [brochure orateurs](#) et l'étude de la littérature ([texte complet](#); [résumé](#)).
- 4 BAPCOC. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire - édition 2012. Via <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/organe-d-avis-et-de-concertation/commissions/bapcoc> > Publications > Etudes > 2012
- 5 Antibiotiques en cas d'otite moyenne sérumuqueuse chez l'enfant. *Minerva* 2017;16:88-91, via <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2105>
- 6 Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TM, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6 (doi: [10.1002/14651858.CD009163.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009163.pub3))
- 7 Drains transtympaniques. *Duodecim Medical Publications*. Dernière mise à jour: 12/03/2012. Dernière revue contextuelle: 12/03/2012.
- 8 Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schoch AG, et al. NHG-Standaard Otitis media met effusie bij kinderen (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:649.
- 9 Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis media with effusion executive summary (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:201-14. doi: [10.1177/0194599815624407](https://doi.org/10.1177/0194599815624407)
- 10 Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD000245. doi: [10.1002/14651858.CD000245.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4).
- 11 Little P, Stuart B, Smith S, Thompson MJ et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148 (doi: [10.1136/bmj.j2148](https://doi.org/10.1136/bmj.j2148))
- 12 Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Tonkin-Crine S et al. Analysis. The antibiotic course has had its day *BMJ* 2017;358:j3418 (doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3418>)
- 13 <http://www.bmj.com/content/358/bmj.j3418/rapid-responses>

## Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : mise à jour

### Résumé

Les vaccins (inactivés) actuels contre la coqueluche n'ont qu'une courte durée de protection. Un risque important d'exposition à la coqueluche persiste donc dans notre population, même en cas de couverture vaccinale élevée. Des mesures supplémentaires pour protéger les sujets les plus vulnérables, à savoir les jeunes nourrissons qui n'ont pas encore été (totalement) vaccinés, sont donc nécessaires. La recommandation d'administrer une vaccination de rappel contre la coqueluche aux femmes enceintes (entre les semaines 24 et 32 de la grossesse, et ce à chaque grossesse) est renforcée par les résultats d'études observationnelles publiées récemment. Ces études montrent une baisse de l'incidence de la coqueluche chez le jeune nourrisson et un impact favorable sur la morbidité et la mortalité dues à la coqueluche si la mère a été vaccinée pendant la grossesse. La vaccination de la mère pendant la grossesse est plus efficace que la vaccination de la mère peu de temps après l'accouchement, et elle est également considérée comme étant plus efficace que la vaccination de l'entourage proche (vaccination « cocoon »).

La morbidité et la mortalité liées à la coqueluche (pertussis) sont surtout élevées chez les nourrissons de moins de 6 mois. La primovaccination est dès lors prévue le plus tôt possible dans le schéma vaccinal de base du nourrisson, avec la première dose à l'âge de 8 semaines ; lorsque la primovaccination est débutée encore plus tôt, la réponse immunitaire n'est pas suffisamment connue et n'est donc pas recommandée. Les vaccins (inactivés) actuels contre la coqueluche n'ont qu'une courte durée de protection. Même lorsque la couverture vaccinale est élevée comme cela est actuellement recommandé, un risque important d'exposition à la coqueluche persiste dans notre population. Afin de mieux protéger les nourrissons n'ayant pas été (complètement) vaccinés, un certain nombre de mesures ont été prises ces dernières années: vaccination de rappel chez les adolescents, vaccination des personnes dans l'entourage proche du jeune nourrisson ("vaccination cocoon"), et vaccination de rappel chez les femmes enceintes (entre les semaines 24 et 32, et ce à chaque grossesse); si la vaccination de rappel n'a pas été administrée pendant la grossesse, il est recommandé de l'administrer dès que possible après l'accouchement ; ceci s'inscrit alors dans le cadre de la « vaccination cocoon » [voir [Folia de novembre 2014](#), [Répertoire chapitre 12.1.2.3](#). et [Avis du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre la coqueluche \(2014\)](#)].

Le vaccin Boostrix® (diphtérie-tétanos-coqueluche) est mis gratuitement à disposition des communautés pour la vaccination des femmes enceintes (entre les semaines 24 et 32). En outre, en Communauté flamande, dans le cadre d'une

vaccination contre la coqueluche chez l'adulte, le vaccin Boostrix® est mis également gratuitement à disposition pour la vaccination cocoon et pour la vaccination des personnes qui, de par leur profession, sont en contact étroit avec des jeunes enfants.

Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, nous mentionnons à propos de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : "... *et il existe des indices d'un effet favorable sur l'incidence des hospitalisations et de la mortalité dues à la coqueluche chez les enfants en très bas âge*".

Des études observationnelles publiées récemment, menées au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, aident à mieux comprendre l'efficacité de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche.

- Au Royaume-Uni, un vaccin combiné polio-diphtérie-tétanos-coqueluche est utilisé pour la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. Au Royaume-Uni, la vaccination entre les semaines 28 et 32 de la grossesse a été recommandée jusque fin mars 2016; depuis le 1er avril 2016 il est recommandé de vacciner à partir de la semaine 20 (mais la vaccination peut déjà se faire à partir de la semaine 16).
- Aux Etats-Unis, comme en Belgique, un vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche est utilisé. Aux Etats-Unis il est recommandé de vacciner de préférence entre les semaines 27 et 36 de la grossesse.

Ces études renforcent les preuves que la vaccination de la mère contre la coqueluche pendant la grossesse confère une protection chez le très jeune nourrisson qui n'a pas encore été (totalement) vacciné. Chez les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse, l'incidence de la coqueluche et de la morbidité et mortalité liées à la coqueluche était plus faible que chez les enfants dont la mère n'avait pas été vaccinée pendant la grossesse ou avait été vaccinée peu de temps après l'accouchement.

- Une **première étude**<sup>1</sup> (Royaume Uni) concerne une mise à jour de l'évaluation de la campagne de vaccination au Royaume-Uni, trois ans après son lancement en 2012. Une évaluation un an après le début de la campagne avait déjà été publiée auparavant [voir [Folia de novembre 2014](#)]. Sur la période de 2012 à 2015, l'incidence de la coqueluche et de décès liés à la coqueluche chez les enfants de moins de 2 mois (donc avant le début de leur primovaccination) était plus faible lorsque la mère avait été vaccinée pendant la grossesse (au moins 8 jours avant la naissance) que lorsque la mère n'avait pas été vaccinée pendant la grossesse, avec un effet protecteur de 90 % pour ce qui concerne la contraction de la coqueluche, et un effet protecteur de 95 % pour ce qui concerne la mortalité liée à la coqueluche. Il y avait encore un effet protecteur supplémentaire chez les enfants après la première dose de la primovaccination (82 %) et dans une moindre mesure après la deuxième dose (69 %), mais pas après la troisième dose.
- Une **deuxième étude**<sup>2</sup> (Etats-Unis) a comparé l'incidence de la coqueluche chez les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse (au moins 8 jours avant la naissance, n=68.168) à celle chez des enfants dont la mère n'avait pas été vaccinée pendant la grossesse ou avait été vaccinée dans les 7 jours avant la naissance (n=80.813). Les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse avaient un risque plus

faible de coqueluche à l'âge de 8 semaines (donc avant le début de leur primovaccination) : 1 cas versus 15 cas [effet protecteur de 91,4 % (IC à 95 % 19,5 à 99,1)]. A l'âge d'un an (donc lorsque les enfants avaient déjà reçu trois doses dans le cadre de leur primovaccination), l'incidence était de 80 cas versus 22 cas [effet protecteur de 69,0 % (IC à 95 % 43,6 à 82,9)]. Chez les enfants dont la mère avait été vaccinée peu de temps après l'accouchement, l'incidence de la coqueluche n'avait pas diminué.

- Une **troisième étude**<sup>3</sup> (Etats-Unis) a comparé l'incidence de la coqueluche chez des enfants dont la mère avait été vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse (n=42.908) à celle chez les enfants dont la mère avait été vaccinée peu après l'accouchement (n=31.534 ; la plupart d'entre eux dans les 2 jours). Les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse avaient un risque plus faible de coqueluche à l'âge de 8 semaines (donc avant le début de leur primovaccination ; 8 cas versus 17 cas) et à l'âge de 12 semaines (donc après la première dose de la primovaccination ; 15 cas versus 25 cas). A l'âge d'un an (donc lorsque les enfants avaient déjà reçu trois doses dans le cadre de leur primovaccination), l'incidence de la coqueluche ne différait pas entre les deux groupes (60 cas versus 59 cas).

- Une **quatrième étude**<sup>4</sup> (Etats-Unis) menée chez des enfants de moins de 3 mois qui avaient contracté la coqueluche, montre une évolution moins grave de la maladie chez les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse (n=49) par rapport aux enfants dont la mère n'avait pas été vaccinée pendant la grossesse (n=371). Il y avait une diminution de la nécessité d'hospitalisation [43 % vs. 73 % ; RR 0,47 (IC à 95 % 0,35 à 0,63)], une diminution de la nécessité d'hospitalisation dans un service de soins intensifs [13% vs. 30% ; RR 0,80 (IC à 95% 0,70 à 0,91)] et une diminution de la durée d'hospitalisation [3 vs. 6 jours (p<0,02)]. Aucun des enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse n'a dû être intubé ou est décédé ; dans le groupe dont la mère n'avait pas été vaccinée, 8 % des enfants ont dû être intubés, et 2 % des enfants sont décédés.

### Commentaire du CBIP

- Ces études renforcent la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche afin de protéger les nourrissons très jeunes et par conséquent vulnérables. La vaccination pendant la grossesse est préférable à la vaccination de la mère après l'accouchement. La vaccination de la mère pendant la grossesse s'avère d'ailleurs également plus efficace que la vaccination d'autres personnes dans l'entourage proche du nourrisson (vaccination cocoon).<sup>5</sup>
- Il s'agit ici d'études observationnelles qui, en raison de leurs limites (biais, facteurs confondants), ne peuvent pas prouver de lien de causalité. Vu les objections éthiques, des études randomisées à ce sujet ne sont probablement pas acceptables.
- Il existe des indices selon lesquels la réponse immunitaire à la propre primovaccination peut être influencée négativement ("blunting") lorsque la mère a été vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse. La pertinence clinique de cet effet (p.ex. augmentation de la morbidité chez les enfants plus âgés ou les adolescents) doit faire l'objet d'études supplémentaires. Les études mentionnées ci-dessus à ce sujet sont rassurantes, mais

un suivi reste important.

- Un plus grand nombre de données s'avère aussi nécessaire concernant le meilleur moment pour vacciner pendant la grossesse (il est actuellement recommandé en Belgique de vacciner entre les semaines 24 et 32 de la grossesse) et, en tenant compte de la recommandation actuelle de vacciner à chaque grossesse, et de la nécessité éventuelle d'un intervalle minimum entre des administrations répétées du vaccin. L'administration répétée de vaccins contenant la toxine tétanique, à des intervalles de moins de 5 ans, a été associée à une augmentation de l'incidence de réactions locales. Une étude observationnelle récente menée chez des femmes enceintes vaccinées avec un vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche, est rassurante à ce sujet: l'étude ne montrait aucune différence quant à l'incidence des effets indésirables chez la femme enceinte (fièvre, réactions allergiques, réactions locales) et des issues de grossesse indésirables (small-for-gestational age babies, naissance avant terme, faible poids de naissance) chez les femmes qui avaient reçu un vaccin contenant la toxine tétanique moins de 2 années, 2 à 5 années ou plus de 5 années auparavant.<sup>6</sup>
- **Conclusion.** Il existe de plus en plus de preuves que la vaccination de la mère pendant la grossesse constitue une mesure efficace pour protéger le nourrisson qui n'a pas encore été (totalement) vacciné contre la coqueluche et ses complications graves.

### Sources générales

- Omer SB. Maternal Immunization. N Engl J Med 2017;376:1256-67 (doi: [10.1056/NEJMra1509044](https://doi.org/10.1056/NEJMra1509044))
- van der Maas NAT, van Aerde K, Bont LJ, Bekker MN et al. Stand van zaken. Infectiepreventie bij zuigelingen door maternale vaccinatie. Huidige inzichten en ontwikkelingen. Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D411
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. Vaccine 2017 Mar 27. pii: S0264-410X(17)30388-2. (doi: [10.1016/j.vaccine.2017.03.061](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.061))

### Sources spécifiques

- 1 Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. Clinical Infectious Diseases 2016;63(S4):S236-43 (doi:[10.1093/cid/ciw559](https://doi.org/10.1093/cid/ciw559))
- 2 Baxter R, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics 2017;139(5):e20164091(doi:[10.1542/peds.2016-4091](https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091))
- 3 Winter K, Nickell S, Powell M en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):3-8 (doi: [10.1093/cid/ciw634](https://doi.org/10.1093/cid/ciw634))
- 4 Winter K, Cherry JD en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):9-14 (doi: [10.1093/cid/ciw633](https://doi.org/10.1093/cid/ciw633))
- 5 Forsyth K, Plotkin S, Tan T en Wirsing von König CH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. Pediatrics 2015;135(6):e1475-82 (doi: [10.1542/peds.2014-3925](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3925))
- 6 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. JAMA 2015;314(15):1581-87 (doi:[10.1001/jama.2015.12790](https://doi.org/10.1001/jama.2015.12790))

## Commentaire: le glycérol est-il un antitussif efficace chez l'enfant?

Un lecteur nous a questionné au sujet de l'efficacité de Balso Kids®, un dispositif médical sous forme de sirop contenant du **glycérol** qui est proposé pour le traitement de la toux sèche chez les jeunes enfants (6 mois à 6 ans), une tranche d'âge dans laquelle les antitussifs classiques sont contre-indiqués.

- Dans l'ouvrage de référence *Martindale* le glycérol est mentionné parmi les émoullients "*demulcents*", c.-à-d. des médicaments adoucissants. De tels produits, parmi lesquels on retrouve aussi le miel, la réglisse et le sirop de saccharose, formeraient un film protecteur sur la muqueuse pharyngée, diminuant ainsi l'irritation locale.
- Aucune étude n'ayant été trouvée concernant l'efficacité du glycérol dans la toux, aucune recommandation concrète ne peut être formulée en ce qui concerne le groupe cible, la posologie, la durée de traitement etc.
- Le nom de Balso Kids® n'est pas enregistré en tant que médicament. Ce produit est en vente libre sous forme de dispositif médical. Les exigences pour les dispositifs médicaux sont différentes de celles applicables aux médicaments, avec par exemple des exigences beaucoup moins strictes en ce qui concerne les preuves d'efficacité.

Il existe au sein de l'AFMPS une cellule qui est chargée de collecter et d'évaluer les incidents survenus avec des dispositifs médicaux (matériorvigilance) [pour plus de détails sur les dispositifs médicaux, voir [www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits\\_de\\_sante/dispositifs\\_medicaux\\_et\\_public\\_information/dispositifs\\_medicaux](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux_et_public_information/dispositifs_medicaux)].

- Le nom de Balso Kids® prête à confusion; en effet, Balsoclase Mucolyticum® (contenant de la carbocistéine, un mucolytique) et Balsoclase Dextromethorfan® (contenant du dextrométhorphane, un antitussif) sont tous deux enregistrés comme médicaments, à usage exclusif chez l'adulte.
- En cas de toux chez l'enfant, il convient toujours d'en rechercher la cause; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires supérieures d'évolution spontanément favorable et ne nécessitant pas de prise en charge médicamenteuse. En ce qui concerne l'usage très restrictif chez l'enfant d'antitussifs, de guaifénésine, de préparations à usage nasal contenant des vasoconstricteurs et de mucolytiques, voir [Folia de mars 2013](#) et [Folia de septembre 2013](#).

## Commentaire : controverses concernant l'élargissement des indications de l'empagliflozine

Dans les [Folia d'avril 2017](#), il a été signalé que, sur base des résultats de l'étude EMPA-REG, les indications de l'empagliflozine ont été élargies à la protection cardio-vasculaire, ce qui a suscité des discussions en raison entre autres des limites de l'étude EMPA-REG [voir [Folia de novembre 2015](#) et [Folia de février 2017](#)].

Outre le fait que l'étude EMPA-REG n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité cardio-vasculaire de l'empagliflozine, un commentaire paru dans [NPS Medicinewise](#) (une organisation d'information indépendante similaire au CBIP en Australie) attire également l'attention sur le fait que 124 décès jugés « non évaluables » ont été assimilés aux décès cardio-vasculaires, ce qui a eu une influence sur le nombre

total de décès cardiovasculaires et sur le critère d'évaluation primaire. Une analyse de sensibilité a en effet montré que si l'on ne tient pas compte de ces décès jugés non évaluables, l'empagliflozine n'est pas supérieure au placebo pour réduire le critère d'évaluation primaire combiné (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal). Il y a cependant toujours une diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale évaluées séparément.

Ces limitations renforcent le point de vue du CBIP que les résultats de l'étude EMPA-REG ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant à la réduction des complications cardio-vasculaires à long terme du diabète.



# Informations récentes septembre 2017: élotuzumab, lonoctocog alfa, urofollitropine, doxépine



## Nouveautés en oncologie

- élotuzumab



## Nouveautés en médecine spécialisée

- lonoctocog alfa



## Suppressions

- urofollitropine
- doxépine

▼: 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).



## Nouveautés en oncologie

### élotuzumab

L'élotuzumab (**Empliciti**▼; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine SLAMF7, utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions liées à la perfusion, diarrhée, infections (entre autres pneumonie) et troubles hématologiques. Dans une étude, l'ajout de l'élotuzumab a entraîné une diminution de 30% du risque de progression de la maladie par rapport au placebo (*Progression Free Survival* de 19,4 mois versus 14,9 mois avec placebo), mais on ne dispose pas d'études comparatives avec les autres traitements du myélome multiple.<sup>1</sup> Le coût est de €1670

pour un flacon de 400 mg.



## Nouveautés en médecine spécialisée

### lonoctocog alfa

Le lonoctocog alfa (**Afstyla**▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation à demi-vie prolongée qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres spécialités à base du facteur VIII de coagulation, et il n'est donc pas prouvé que le lonoctocog apporte une plus-value clinique par rapport aux autres facteurs VIII disponibles.<sup>2</sup> Le coût du lonoctocog alfa est de €483 pour un flacon de 500 UI.



## Suppressions

### urofollitropine alfa

La spécialité **Fostimon**® à base d'urofollitropine (chapitre 6.5.2.), une hormone folliculo-stimulante préparée à partir de gonadotrophine ménopausique humaine, est retirée du marché.

### doxépine

La spécialité **Sinequan**® à base de doxépine (chapitre 10.3.2.1.), un antidépresseur tricyclique à effet sédatif, est retirée du marché.

## Sources spécifiques

<sup>1</sup> European public assessment report Empliciti  
The Medical Letter ; May 23, 2016 e70-e71

N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654

<sup>2</sup> European public assessment report Afstyla

## Vaccination contre le rotavirus et risque d'invagination intestinale : mise à jour

On considère qu'au cours des premiers jours après la vaccination contre le rotavirus (vaccins disponibles : Rotarix®, Rotatec®) il existe une légère augmentation du risque d'invagination intestinale [voir aussi [Folia de septembre 2014](#)]. On estime, sur base d'études observationnelles, que suite à une vaccination contre le rotavirus, jusqu'à 6 cas supplémentaires d'invagination surviennent pour 100.000 enfants, l'incidence de base étant de 25 à 100 cas par an pour 100.000 enfants de moins d'un an.<sup>1</sup> Dans *Vaccine* sont parus en 2016 les résultats d'une première étude européenne qui a étudié ce risque (étude observationnelle britannique pour la période mars 2013-octobre 2014 ; schéma de vaccination avec 2 doses de Rotarix®).<sup>2</sup> Une augmentation du risque d'invagination intestinale a été observée dans les 21 jours après la 1 et la 2. L'augmentation du risque la plus marquée fut, comme dans les études antérieures, observée dans les 7 premiers jours après la 1 dose (moins de 2 cas supplémentaires pour 100.000 doses).

### En pratique

Il est souhaitable au cours des premières semaines après administration d'une dose du vaccin contre le rotavirus, d'être attentif aux plaintes pouvant évoquer une invagination intestinale, telles que douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanguinolentes, gonflement de l'abdomen, fièvre élevée. Il est important que les parents soient informés de ce risque et qu'ils consultent rapidement lorsque ces symptômes surviennent. La vaccination contre le rotavirus est contre-indiquée en cas d'antécédents d'invagination intestinale ou en cas de malformation congénitale non corrigée du tractus gastro-intestinal. Le schéma vaccinal doit être achevé avant l'âge de 6 mois.

Le schéma vaccinal doit être achevé avant l'âge de 6 mois étant donné qu'un risque élevé d'invaginations intestinales a été observé chez des enfants de 6 mois ou plus avec un ancien vaccin contre le rotavirus (qui n'a jamais été commercialisé en Belgique) et du fait que l'invagination intestinale spontanée (donc non induite par la vaccination) atteint son pic d'incidence entre 5 et 9 mois et ne se produit que très rarement avant cet âge.

Il est recommandé de notifier au Centre de pharmacovigilance les suspicions d'invagination par le vaccin contre le rotavirus.

Les suspicions d'effets indésirables peuvent être notifiées via les « fiches jaunes ». Les « fiches jaunes » peuvent être obtenues au 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 aussi être notifiés en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be).

### Commentaire du CBIP

Le Conseil Supérieur de la Santé belge recommande la vaccination généralisée contre le rotavirus chez les nourrissons (voir [Schéma vaccinal de base](#)). La vaccination

s'est montrée efficace en termes de prévention des formes graves de gastro-entérite par le rotavirus et de diminution du nombre d'hospitalisations. Dans les pays industrialisés comme la Belgique, le risque de complications graves d'une infection par le rotavirus est cependant limité, et l'avantage de la vaccination contre le rotavirus est modeste en chiffres absolus. Le rapport bénéfice/risque du vaccin contre le rotavirus dans des pays comme le nôtre est clairement moins favorable que dans des pays disposant de soins de santé moins performants.

Par contre, l'invagination intestinale, spontanée ou suite à une vaccination contre le rotavirus, est toujours une urgence médicale. Ce risque après vaccination, aussi limité soit-il en chiffre absolu, doit donc être pris en considération, d'autant plus qu'il n'est pas possible de définir quels sont les facteurs de risque de survenue d'une invagination intestinale après la vaccination contre le rotavirus.

### Références spécifiques

<sup>1</sup> SKP Rotarix® en Rotatec®

<sup>2</sup> Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine* 2016;34(32):3684-9.

### **Colophon**

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

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.