

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Août 2011
Volume 38
Numéro 8

Prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants
> **p. 64**

Quelle est la place des médicaments en vente libre dans les symptômes de reflux chez l'adulte ?
> **p. 67**

Influenza 2011-2012
> **p. 69**

Bon à savoir

- « Vaccin oral contre le rhume des foies »
> **p. 70**
- Impact de la consommation de sel sur la pression artérielle et sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires
> **p. 71**

En bref: résultats après un suivi de 5 ans de l'étude ACCORD sur le contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2
> **p. 71**

Pharmacovigilance: isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques
> **p. 72**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Des formes mineures de reflux gastro-œsophagien sont courantes et ne doivent pas être considérées comme pathologiques. Chez les jeunes enfants, le reflux gastro-œsophagien ne nécessite une surveillance particulière que lorsqu'il est associé à des complications inquiétantes ou à des symptômes graves. Le présent numéro aborde la prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants. Chez l'adulte, on utilise souvent, en l'absence de symptômes d'alarme, des inhibiteurs de la pompe à protons en cas de symptômes de reflux. Pour la première fois, une spécialité à base d'un inhibiteur de la pompe à protons est disponible en vente libre: le présent numéro discute de la place de ces médicaments OTC.

Une étude mettant en doute la recommandation de limiter la consommation de sel dans la population générale a suscité beaucoup d'intérêt tant dans la presse médicale que dans la presse générale. L'évaluation de mesures diététiques dans une population générale est, pour de multiples raisons, presque toujours influencée par des facteurs confondants. Tant que l'on ne disposera pas de preuves solides issues d'études prospectives rigoureuses et de longue durée, la controverse persistera, opposant des partisans et des adversaires fervents de l'une ou l'autre approche. Cette nouvelle étude ne semble pas suffisamment puissante pour modifier la recommandation de limiter la consommation de sel dans la population générale.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
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, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent),
N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,
T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele
(Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge),
K. Vantieghem.

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:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

PRISE EN CHARGE DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN CHEZ LES JEUNES ENFANTS

- Chez un enfant présentant un reflux physiologique, c.-à-d. se limitant à des régurgitations sans symptômes d'alarme et sans complications, la prise en charge consiste surtout à rassurer les parents, à conseiller des mesures générales et éventuellement à épaissir la nourriture. On dispose de peu de preuves d'un effet favorable des antacides ou des gastroprokinétiques métyclopramide et dompéridone. Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique (antihistaminiques H₂, IPP) n'ont pas de place chez ces enfants.
- Chez les enfants présentant un reflux gastro-œsophagien pathologique ou « maladie de reflux gastro-œsophagien », c.-à-d. un reflux associé à des symptômes inquiétants ou à des complications, des examens complémentaires s'avèrent nécessaires et un traitement par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, en plus des mesures générales, peut être utile. On ne dispose cependant que de peu de données provenant d'études cliniques sur ces médicaments.

Le reflux gastro-œsophagien est une plainte fréquemment rapportée chez le jeune enfant. Le reflux se manifeste par des régurgitations, à savoir l'évacuation soudaine et sans effort de petites quantités du contenu gastrique par la bouche. Ces régurgitations sont le plus souvent physiologiques et disparaissent généralement avant l'âge de 12 à 15 mois. Ce n'est que lorsque le reflux est associé à des symptômes inquiétants ou alarmants (p. ex. une évolution anormale du poids, des pleurs inexplicables, un refus de s'alimenter) ou à des complications (p.ex. une œsophagite, des problèmes respiratoires), que l'on parle de "maladie de reflux gastro-œsophagien". Celle-ci survient plus fréquemment chez les enfants nés prématurément et chez les enfants présentant des facteurs de risque tels que des troubles neurologiques ou des anomalies congénitales de l'œsophage.

La prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants a été discutée pour la dernière fois dans les Folia en janvier 1999. En cas d'échec des mesures générales (voir plus loin), des gastro-

prokinétiques, en particulier le cisapride, étaient alors proposés comme premier choix. Le cisapride n'est plus du tout disponible depuis fin avril 2011; l'utilité du cisapride était déjà limitée depuis longtemps en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Le présent article discute de la prise en charge actuelle du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants.

Mesures générales

La prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants consiste en premier lieu à rassurer les parents, et à rectifier leurs attentes et leurs connaissances concernant le comportement normal des nourrissons. D'autres mesures telles que le repos et la régularité, « nourrir à la demande » (et apprendre à bien interpréter cette demande pour éviter aussi bien la sur- que la sous-alimentation) peuvent aussi être utiles. L'épaississement de la nourriture (par exemple avec de la farine de graines de caroube, de l'amidon de riz ou de maïs) n'a qu'un effet limité

sur le nombre de régurgitations, et il n'est pas possible de se prononcer en faveur d'un épaississant en particulier. [N.d.l.r.: les laits dits "anti-régurgitation" (laits AR) contiennent déjà des épaississants]. En l'absence de symptômes d'alarme ou de complications, ce sont en principe les seules mesures à appliquer.

La position en décubitus ventral n'est pas recommandée chez les très jeunes enfants vu la possibilité d'un risque accru de mort subite. La position en décubitus dorsal avec la tête de lit surélevée n'a pas d'impact sur le reflux. La position en décubitus latéral gauche peut diminuer le reflux, mais cette position n'est pas stable, et l'usage de coussins n'est pas recommandé.

Traitement médicamenteux

1. Gastroprokinétiques

En ce qui concerne le *métoclopramide* et la *dompéridone*, les preuves d'efficacité sont limitées. Le *métoclopramide* peut provoquer, surtout chez l'enfant, des réactions extrapyramidales, et dans de très rares cas, de la galactorrhée; des dyskinésies tardives ont aussi été décrites lors d'un usage prolongé. Avec la *dompéridone*, les réactions extrapyramidales sont moins fréquentes. Une relation entre la *dompéridone* et l'allongement de l'intervalle QT chez les jeunes enfants est toutefois suspectée, mais ceci est peu documenté, en particulier en ce qui concerne le risque éventuel de torsades de pointes.

2. Antacides

L'efficacité des antacides, en association ou non à l'alginat (qui forme un gel visqueux dans l'estomac), chez les jeunes enfants, n'est pas clairement prouvée. Les antacides à base d'aluminium (p.ex. *algeldrate*) sont décon-

seillées chez les enfants de moins d'un an vu que l'accumulation peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues d'aluminium et un risque de neurotoxicité.

3. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antihistaminiques H₂

- Ces médicaments n'ont pas de place dans la prise en charge des symptômes bénins du reflux gastro-œsophagien chez les enfants ne présentant pas de complications. Il n'est en effet pas prouvé qu'ils soient plus efficaces qu'un placebo.

- En revanche, ces médicaments sont indiqués en cas de maladie de reflux gastro-œsophagien, en particulier chez les enfants présentant une œsophagite. Dans ce cas, les IPP sont plus efficaces que les antihistaminiques H₂. Jusqu'à présent, peu d'études seulement ont été réalisées à ce sujet et les doses proposées sont donc très peu étayées. Même en cas d'œsophagite par reflux, il n'est pas utile de prolonger indéfiniment le traitement. Après 3 à 6 mois, il convient d'essayer de réduire progressivement le traitement sur une période de 4 semaines environ. Selon le *British National Formulary for children (BNF for Children)*, lorsqu'un tel traitement s'avère nécessaire, la ranitidine est l'antihistaminique H₂ de premier choix et l'oméprazole est l'IPP de premier choix.

- Il convient de tenir compte des effets indésirables de ces médicaments: surtout des céphalées et des troubles gastro-intestinaux, mais des données suggèrent également que l'inhibition chronique de la sécrétion acide gastrique est susceptible d'augmenter le risque de pneumonie acquise en communauté, d'infection à *Candida* et de gastro-entérite chez les enfants, ainsi que d'entérocolite nécrosante chez les prématurés.

3.1. *Usage pédiatrique selon les RCP belges* (situation au 01/07/11)

- *Antihistaminiques H₂*. Les “Résumés des Caractéristiques du Produit” (RCP) de certaines spécialités à base de ranitidine ne mentionnent pour les enfants que la posologie en cas d’ulcère gastro-duodéal (sans limite d’âge). Les RCP des spécialités à base de cimétidine mentionnent comme indication “l’œsophagite peptique” ou le “reflux gastro-œsophagien peptique”, et donnent une posologie dès la naissance, alors que les formes pharmaceutiques ne sont pas adaptées à un usage chez de très jeunes enfants.

- *IPP*. Les RCP de certaines spécialités à base d’oméprazole et de lansoprazole prévoient l’usage chez des enfants dès l’âge d’un an (≥ 10 kg) en cas de reflux gastro-œsophagien. Pour les autres IPP, l’usage pédiatrique n’est pas stipulé.

3.2. *Préparations magistrales*

Le Formulaire Thérapeutique Magistral (édition 2010) mentionne une suspension à base d’oméprazole (“Suspension pédiatrique à 2 mg d’oméprazole/ml FTM”) et un sirop à base de ranitidine (“Sirop pédiatrique à 15 mg de ranitidine/ml”) à usage pédiatrique. L’INAMI prévoit un remboursement pour les préparations magistrales à base de ranitidine (forme liquide) et d’oméprazole (suspension). Les préparations magistrales à base d’oméprazole ne sont remboursées que si elles sont utilisées chez des enfants de plus de deux ans et de moins de 18 ans, dans le cadre d’un traitement d’un reflux gastro-œsophagien sévère réfractaire aux autres mesures thérapeutiques (remboursement selon le chapitre IV, donc après avis du médecin-conseil). [N.d.l.r.: une préparation magistrale dans laquelle une spécialité à base d’oméprazole ou de ranitidine a été incorporée, ne peut pas

être remboursée étant donné que l’oméprazole et la ranitidine sont disponibles en tant que matières premières remboursables].

3.3. *Posologies pédiatriques*

Les posologies suivantes sont tirées du *BNF for Children* (01/07/11):

- *ranitidine* (par voie orale)
 - o nouveau-né: 2 mg/kg, 3 x p.j., mais la résorption est imprévisible (max. 3 mg/kg, 3 x p.j.);
 - o enfant de 1 à 6 mois: 1 mg/kg, 3 x p.j. (max. 3 mg/kg, 3 x p.j.);
 - o enfant de 6 mois à 3 ans: 2 à 4 mg/kg, 2 x p.j.
 - *oméprazole* (par voie orale)
 - o nouveau-né: 0,7 mg/kg, 1 x p.j., à augmenter si nécessaire après 7 à 14 jours jusqu’à 1,4 mg/kg, 1 x p.j. (dans certains cas, une dose allant jusqu’à 2,8 mg/kg, 1 x p.j., peut s’avérer nécessaire)
 - o enfant de 1 mois à 2 ans: 0,7 mg/kg, 1 x p.j., à augmenter si nécessaire après 7 à 14 jours jusqu’à 3 mg/kg, 1 x p.j. (max. 20 mg par jour).
- ou pour l’oméprazole, exprimé autrement:
- o enfant de 10 à 20 kg: 10 mg 1 x p.j., à augmenter si nécessaire jusqu’à 20 mg 1 x p.j. (en cas de forme sévère d’œsophagite ulcéreuse par reflux, pendant maximum 12 semaines à dose plus élevée)
 - o enfant > 20 kg: 20 mg 1 x p.j., à augmenter si nécessaire jusqu’à 40 mg 1 x p.j. (en cas de forme sévère d’œsophagite ulcéreuse par reflux, pendant maximum 12 semaines à dose plus élevée).

Note

Les références sont disponibles sur notre site Web www.cbip.be

QUELLE EST LA PLACE DES MÉDICAMENTS EN VENTE LIBRE DANS LES SYMPTÔMES DE REFLUX CHEZ L'ADULTE ?

Une première spécialité à base d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est disponible depuis peu en vente libre. L'indication enregistrée est le traitement de courte durée des symptômes de reflux chez l'adulte. La question se pose dès lors de savoir quelle est la place des médicaments en vente libre dans les symptômes de reflux. Chez les patients âgés de moins de 55 ans ne présentant pas de symptômes d'alarme, des mesures non médicamenteuses peuvent être proposées en première intention pour essayer de soulager les symptômes. En cas d'échec, un traitement d'essai par un antihistaminique H₂ ou par un IPP peut être envisagé pendant une quinzaine de jours, éventuellement sans avis médical. Il convient toutefois d'éviter de médicaliser d'emblée des symptômes banals. Par ailleurs, la mise à disposition de médicaments OTC ne doit pas faire diminuer l'attention quant à la présence éventuelle de symptômes d'alarme. Dans tous les cas, le bénéfice escompté des médicaments anti-reflux doit être mis en balance avec les effets indésirables et la possibilité d'interactions.

Depuis le 1^{er} juin 2011, une spécialité à base de pantoprazole (Pantogastrix® 20 mg, comprimés entériques) est disponible en vente libre pour un usage à court terme chez l'adulte présentant des symptômes de reflux (entre autres pyrosis). La question se pose dès lors de savoir quelle est la place des médicaments OTC (c.-à-d. les médicaments en vente libre, sans prescription médicale) en cas de symptômes de reflux. Un traitement d'essai par des médicaments OTC peut être envisagé sans avis médical chez les patients âgés de moins de 55 ans présentant des symptômes de reflux, sans symptômes d'alarme; les symptômes d'alarme sont entre autres une hématemèse, un méléna, des vomissements persistants, des troubles de la déglutition et autres troubles du transit, une perte de poids, de l'anémie, un ictère. En revanche, chez les patients âgés de plus de 55 ans présentant pour la première fois des troubles gastriques, les patients présentant des symptômes de reflux graves et ceux présentant les symptômes d'alarme précités il faut recommander de consulter un médecin.

De même, en cas de récurrences fréquentes des symptômes de reflux ou d'efficacité insuffisante des médicaments OTC, il est également recommandé de référer les patients en vue d'investigations complémentaires.

Les médicaments suivants sont disponibles en vente libre: les antacides, les gastroprokinétiques métoclopramide et dompéridone, la ranitidine 75 mg (Acidine®, Docraniti®), et depuis peu également le pantoprazole 20 mg (Pantogastrix®)(situation au 01/07/11).

Preuves concernant les médicaments OTC

- Concernant les *antacides*, on ne dispose pas d'études contrôlées par placebo. Il ressort d'études comparatives que les antacides sont aussi efficaces que les antihistaminiques H₂ dans le traitement du pyrosis, mais moins efficaces que les IPP.
- Des études sur le *métoclopramide* et la *dompéridone* font défaut.
- Les *antihistaminiques H₂* et les *IPP* apportent un soulagement à court terme (2 à 8

semaines) du pyrosis. Les IPP s'avèrent ici plus efficaces que les antihistaminiques H₂ (dans les études, un soulagement a été observé chez respectivement 64% et 42% des patients traités). Un traitement par un IPP « à la demande » (c'est-à-dire instauré dès l'apparition ou la récurrence des symptômes, et arrêté en cas de contrôle suffisant des symptômes) est plus efficace qu'un placebo, et au moins aussi efficace à long terme qu'un traitement continu.

En cas d'utilisation de produits OTC, les RCP proposent les doses suivantes:

- ranitidine: 75 mg 1 x p.j., à augmenter éventuellement jusqu'à 150 mg p.j., pendant maximum 14 jours (à partir de l'âge de 16 ans);
- pantoprazole: 20 mg 1 x p.j (à partir de l'âge de 18 ans); si aucune amélioration symptomatique n'est constatée dans les deux semaines, il convient de consulter un médecin, et le traitement ne sera pas prolongé au-delà de 4 semaines sans avis médical.

Que faut-il prendre en compte lors de la délivrance de médicaments OTC?

- Avant d'instaurer un traitement médicamenteux contre le reflux, il peut être utile d'essayer des mesures non médicamenteuses, bien qu'on ne dispose pas de preuves d'efficacité à ce sujet. Outre une attitude d'expectative (les symptômes disparaissant souvent spontanément), les mesures suivantes peuvent être prises: arrêt du tabagisme, limitation de la consommation d'alcool, réduction du poids, éviter les repas lourds en fin de soirée, dormir avec la tête de lit surélevée.

- Certains médicaments (p.ex. les AINS, les bisphosphonates, le calcium, les corticostéroïdes, les salicylés, la mésalazine ...)

et certains aliments (p.ex. les oignons, les piments, les agrumes, le café ...) peuvent provoquer du pyrosis et des régurgitations. Il peut être utile de vérifier dans quelle mesure l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose, ou l'éviction de ces aliments, a un effet positif.

- Le bénéfice escompté des médicaments anti-reflux doit toujours être mis en balance avec les effets indésirables et la possibilité d'interactions (pour les effets indésirables et les interactions, nous vous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments). Un effet rebond a été décrit après l'arrêt (soudain) d'un traitement par des IPP pendant 8 semaines ou plus; ces symptômes de rebond disparaissent souvent spontanément en quelques jours. Il est utile de signaler cet effet rebond au patient, afin d'éviter un usage inutilement prolongé, bien que les IPP ne peuvent pas être utilisés pendant plus de 4 semaines sans avis médical.

Les IPP peuvent, par inhibition du CYP2C19, inhiber le métabolisme du clopidogrel en son métabolite actif, mais l'impact clinique de cette interaction n'est pas clair [voir Folia de janvier 2011].

- Il faut éviter de médicaliser trop vite des symptômes banals, surtout en utilisant des médicaments ayant un effet drastique et pouvant donner lieu à un usage prolongé. Par ailleurs, la mise à disposition de médicaments OTC ne doit pas diminuer l'attention quant à la présence éventuelle de symptômes d'alarme.

Quelques références

Fiche de transparence "Prise en charge des troubles gastriques", www.cbip.be

Katz MH. Failing the acid test. Benefits of proton pump inhibitors may not justify the risk for many users. *Arch Intern Med* 2010;170:747-8

INFLUENZA 2011-2012

La composition des vaccins contre l'influenza pour la saison 2011-2012 n'est pas modifiée par rapport à la saison précédente. Ceci ne modifie en rien la nécessité de vacciner annuellement, l'immunité conférée par le vaccin étant de courte durée. Dans cet article, une attention particulière est accordée à la vaccination des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique traités par des immunosuppresseurs: bien que la réponse immunitaire au vaccin puisse être diminuée par le traitement, la vaccination est recommandée en raison du risque accru de complications de l'influenza.

Les vaccins qui répondent aux normes de l'OMS pour l'hiver 2011-2012 ont la composition suivante :

- A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;
- A/Perth/16/2009 (H3N2) ou une souche apparentée;
- B/Brisbane/60/2008 ou une souche apparentée.

Cette composition ne diffère pas de celle pour la saison 2010-2011. Le virus de l'influenza pandémique A/H1N1 (A/California/7/2009 ou une souche apparentée) fait donc également partie de la composition des vaccins contre l'influenza pour la saison à venir. Les spécialités qui répondent aux normes de l'OMS sont: α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situation au 01/07/11).

- α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influvac S® et Vaxigrip® doivent de préférence être administrés par voie intramusculaire; l'administration par voie sous-cutanée peut être envisagée lorsque l'administration intramusculaire est contre-indiquée, par exemple dans le cas d'un traitement par des anticoagulants. Les vaccins contiennent 15 μ g d'antigènes de chaque souche d'influenza par dose.
- Intanza®, disponible en deux dosages différents, doit être administré par voie intradermique. Le dosage de 9 μ g

d'antigènes de chaque souche d'influenza par dose est destiné aux personnes âgées de 18 à 59 ans. Le dosage de 15 μ g d'antigènes de chaque souche d'influenza par dose est destiné aux personnes de 60 ans ou plus. Des réactions locales au site d'injection sont plus fréquentes avec le vaccin à usage intradermique qu'avec les vaccins à usage intramusculaire.

Il n'est pas prouvé que la protection conférée par les différents vaccins soit différente. Le fait que la composition des vaccins contre l'influenza soit identique à celle de l'année dernière ne modifie en rien la nécessité d'une vaccination annuelle, l'immunité conférée par le vaccin étant de courte durée (6 mois à 1 an).

Pour la vaccination, la priorité doit être accordée aux groupes à risque. Les groupes à risque pour la saison 2011-2012 tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé, ne diffèrent pas de ceux pour la saison 2010-2011 [voir Répertoire, chapitre 12.1.1.3]. Sur base des informations disponibles au 01/07/11, les vaccins contre l'influenza, à l'exception de Intanza® 9 μ g, seront remboursés (chapitre IV); les groupes entrant en ligne de compte pour le remboursement sont mentionnés sur le site Web de l'INAMI (www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm, Banques de données: spécialités pharmaceutiques) ou sur le site Web du CBIP (www.cbip.be),

Répertoire Commenté des Médicaments, cliquer sur le symbole  au niveau de la catégorie de remboursement de la spécialité). Un de ces groupes à risque concerne les personnes immunodéprimées étant donné le risque accru de formes graves d'influenza chez ces personnes. Il s'agit par exemple de personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique (arthrite rhumatoïde, psoriasis, maladies intestinales inflammatoires ...) qui sont traitées par des médicaments immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes, le méthotrexate ou des médicaments biologiques (p.ex. les inhibiteurs du TNF). En 2010, un groupe d'experts belges a examiné la nécessité de la vaccination, entre autres contre l'influenza, chez ces personnes atteintes d'une telle maladie inflammatoire chronique [*Rheumatology* 2010;49:1815-27]. Leur conclusion est que les vaccins contre l'influenza, comme tous les vaccins non vivants,

peuvent être administrés sans danger, également pendant le traitement immunosuppresseur; les données actuelles n'indiquent en effet pas d'aggravation de la maladie en cas de vaccination avec un vaccin non vivant. Quelques études montrent toutefois que certains traitements immunosuppresseurs, p.ex. les médicaments biologiques, peuvent diminuer la réponse immunitaire après la vaccination contre l'influenza, avec pour conséquence possible une protection plus faible ou de plus courte durée. Cette diminution éventuelle de protection ne modifie pas la recommandation en ce qui concerne la vaccination. Chez les adultes, une seule injection du vaccin suffit par saison, il n'est pas prouvé que l'administration d'une double dose du vaccin ou d'une dose de rappel renforce la réponse immunitaire. Si possible, la vaccination devrait être effectuée avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

Bon à savoir

« VACCIN ORAL CONTRE LE RHUME DES FOINS »

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 16/05/11]

La presse destinée au grand public a fait état récemment d'un vaccin oral contre le rhume des foins, en annonçant que ce vaccin « arrête le rhume des foins ». Cette affirmation est prématurée. Il s'agit d'un extrait allergénique de cinq graminées différentes à usage sublingual proposé à des personnes présentant un rhume des foins lié à une allergie au pollen de graminées. Cet extrait allergénique (Oralair®) est enregistré mais non disponible en Belgique. Un autre extrait allergénique monovalent (ne contenant donc qu'une sorte de graminée, Grazax®) a également été développé; il est lui aussi enregistré en Belgique mais non disponible.

La désensibilisation aux allergènes du pollen de graminées par l'administration prolongée et régulière d'extraits allergéniques est réservée aux personnes ayant une allergie avérée au pollen de graminées et qui continuent à présenter des symptômes malgré le traitement symptomatique classique (surtout des antihistaminiques H₁ par voie orale et des corticostéroïdes par voie locale). Classiquement, les extraits allergéniques doivent être administrés par voie sous-cutanée, le principal inconvénient étant le risque de réactions allergiques graves (allant jusqu'au choc anaphylactique). Il semblerait que l'administration par voie sublinguale soit associée à un

risque moins élevé de réactions allergiques graves, mais les effets indésirables locaux tels que l'irritation de la gorge, le prurit, la conjonctivite, l'œdème facial et l'écoulement nasal sont fréquents, et l'expérience *post-marketing* est limitée. Même si les études révèlent un effet positif sur les symptômes liés au rhume des foins et une diminution du besoin en médicaments, ce bénéfice est limité. Il n'y a pas d'études comparatives avec les extraits allergéniques par voie sous-

cutanée. Par ailleurs, les différentes préparations à usage sublingual sont difficilement comparables entre elles en raison des différences dans les schémas d'administration et du manque de standardisation des extraits. Enfin, les données concernant l'efficacité et l'innocuité, en cas d'usage pendant plusieurs saisons, des pollens de graminées font défaut (Oralair®) ou sont très limitées (Grazax®).

Note: pour les références: voir www.cbip.be

IMPACT DE LA CONSOMMATION DE SEL SUR LA PRESSION ARTERIELLE ET SUR LA MORBIDITE ET MORTALITE CARDIO-VASCULAIRES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 06/06/11]

Il est traditionnellement admis que réduire la consommation de sel est utile non seulement chez les patients hypertendus ou insuffisants cardiaques, mais également dans la population générale en diminuant l'incidence des maladies cardio-vasculaires. La recommandation de réduire la consommation de sel dans la population générale repose principalement sur des études épidémiologiques et sur l'extrapolation des effets favorables observés chez les patients hypertendus ou insuffisants cardiaques.

Des investigateurs belges ont publié récemment une étude sur l'influence de la consommation de sel (mesurée à partir de l'excrétion urinaire de sel sur 24 heures) sur la pression artérielle et sur la morbi-

dité et mortalité cardio-vasculaires chez des personnes sans antécédents de maladies cardio-vasculaires [JAMA 2011;305:1777-85]. Sur base des résultats de leur étude, les auteurs mettent en doute dans leur conclusion l'utilité de réduire la consommation de sel dans la population générale.

Cette étude présentant un certain nombre de limites (entre autres l'âge relativement jeune de la cohorte étudiée), elle ne suffit pas à modifier la recommandation de réduire la consommation de sel dans la population générale. C'est également la conclusion d'un éditorial paru dans *The Lancet* [2011;377:1626-7] et d'une discussion de l'étude sur le site Web www.theheart.org (mot-clé: "sel", communiqué du 03/05/11).

En bref

- L'étude **ACCORD** sur le contrôle intensif de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé a été discutée dans les Folia d'octobre

2008 et de novembre 2010. Après un suivi de 3,7 ans, les résultats n'avaient pas montré de diminution significative des complications macrovasculaires mais bien une augmenta-

tion de la mortalité chez les patients ayant suivi un traitement très intensif (HbA1c < 6% ou 42 mmol/mol) par rapport au traitement standard (HbA1c 7 à 7,5% ou 53 à 58 mmol/mol). L'étude ACCORD a ensuite été poursuivie avec des critères de contrôle glycémique moins stricts (taux moyen d'HbA1c entre 6,4% et 7,2% ou entre 46 et 55 mmol/mol). Les résultats **après un suivi de 5 ans** ont été publiés récemment [*N Engl J Med* 2011 ; 364 : 818-28] et révèlent une diminution du risque d'infarctus du myocarde non fatal mais la persistance d'une mortalité ac-

crue chez les patients qui avaient suivi un traitement très intensif dans la première phase de l'étude. Les raisons de cette augmentation de la mortalité ne sont pas claires, mais celle-ci pourrait s'expliquer entre autres par la nécessité de devoir recourir à plusieurs classes d'antidiabétiques pour atteindre un taux d'HbA1c aussi bas. Ces résultats confirment en tout cas qu'un contrôle très intensif de la glycémie (HbA1c < 6% ou 42 mmol/mol) n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un diabète de type 2 de longue durée et présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

Communiqué par le Centre de pharmacovigilance

ISOTRETINOÏNE ET EFFETS INDESIRABLES PSYCHIATRIQUES

Depuis de nombreuses années, on rapporte régulièrement des cas de troubles psychiatriques (incluant dépression et tendances suicidaires) chez des patients traités par l'isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques).

Dans les Folia de mars 2006, on décrivait 7 cas de dépression avec l'isotrétinoïne dont un suicide, rapportés au Centre de pharmacovigilance entre 1998 et 2005. Depuis, 7 nouveaux cas de dépression, éventuellement accompagnée de tendances suicidaires, ont été rapportés au Centre avec ce médicament. L'évolution a été généralement favorable à l'arrêt du traitement. La plupart des études épidémiologiques réalisées jusqu'à présent n'ont pourtant pas mis en évidence de relation de causalité entre l'isotrétinoïne et ces troubles psychiatriques, notamment en raison du fait que l'acné sévère constitue elle-même une pathologie pouvant être associée à un risque accru de dépression et de tendances suicidaires.

En revanche, une étude de cohorte rétrospective [*Brit Med J* 2010;341:c5812, avec un éditorial c5866] montre une augmentation sta-

tistiquement significative du risque de tentative de suicide pendant un traitement par l'isotrétinoïne et au cours des 6 mois suivant l'arrêt de ce traitement. Les investigateurs estiment cependant que ces données ne permettent pas d'établir une relation de causalité, notamment en raison de l'observation d'une légère augmentation du risque de tentative de suicide au cours des 3 ans précédant le début du traitement et de l'absence de données quant à l'effet du traitement. Certains cas de tentatives de suicide pourraient en effet être liés à l'absence d'efficacité de l'isotrétinoïne. Ces résultats ne permettent donc pas de tirer des conclusions définitives mais incitent toutefois à surveiller l'apparition éventuelle de signes de dépression chez les patients traités par l'isotrétinoïne, en particulier chez ceux qui ont des antécédents de troubles psychiatriques. Vu les risques liés au traitement, il est important d'en évaluer la balance bénéfices-risques pour chaque patient en particulier, et de réserver l'isotrétinoïne aux cas d'acné sévère résistante aux autres traitements [voir aussi Folia de juillet 2005].

