

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Novembre 2014
Volume 41
Numéro 10

Vaccination contre la coqueluche en période de grossesse

> **p. 82**

Antidiabétiques augmentant l'effet incrétine et risque de pancréatite: pas de preuve d'un lien causal

> **p. 85**

Informations récentes octobre 2014: *Vitis vinifera*, glycopyrronium + indacatérol, alogliptine, dolutégravir, vaccin contre le zona, vismodégib, acide cromoglicique

> **p. 86**

Teneur en sodium des médicaments

> **p. 89**

Pharmacovigilance: bromocriptine et cabergoline pour la prévention et la suppression de la lactation: tenir compte des précautions et contre-indications

> **p. 90**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) concernant la vaccination contre la coqueluche ont été récemment révisées. En raison de l'augmentation de l'incidence de la coqueluche, le risque d'infection est élevé chez le jeune nourrisson qui n'est pas encore protégé par la vaccination. Ceci n'est pas sans conséquence vu l'évolution parfois très sévère de la coqueluche chez les jeunes nourrissons. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande dès lors, à titre de mesure supplémentaire, la vaccination des femmes enceintes durant le troisième trimestre de la grossesse. Le présent numéro des Folia tente d'aider le lecteur à évaluer les arguments scientifiques en faveur de cette stratégie, quelques incertitudes persistant encore à ce sujet.

On n'est souvent pas conscient de la quantité de sodium contenue dans certains médicaments, en particulier dans les formes effervescentes. Cet aspect a pourtant son importance en particulier chez les patients suivant un régime hyposodé, mais même chez les patients qui ne sont pas soumis à des mesures diététiques spécifiques, un usage chronique de médicaments contenant du sodium est susceptible d'augmenter le risque cardio-vasculaire. C'est pourquoi ce numéro aborde brièvement ce sujet. Sur le site Web du CBIP, vous trouverez en annexe à cet article une liste reprenant la teneur en sodium d'un grand nombre de médicaments. Cette liste permet par exemple de voir que pour certains médicaments, il existe une alternative à plus faible teneur en sodium.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
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 (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick
(Association Pharmaceutique Belge).

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

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE EN PÉRIODE DE GROSSESSE

L'incidence de la coqueluche est en augmentation dans le monde entier, y compris dans les pays industrialisés. Le fait d'avoir contracté l'infection ne protège pas à vie et la protection conférée par le vaccin ne persiste que quelques années. Il en résulte que l'agent pathogène continue de circuler, et que les jeunes nourrissons, chez lesquels l'évolution de la coqueluche peut être très grave, courent un plus grand risque d'être infectés. Afin de mieux protéger les jeunes nourrissons qui n'ont été que partiellement ou pas encore vaccinés, plusieurs mesures ont été prises ces dernières années, à savoir la vaccination de rappel des adolescents et la vaccination dite "cocoon". Afin de réduire encore davantage le risque chez les jeunes nourrissons, le Conseil Supérieur de la Santé recommande également, depuis fin 2013, la vaccination des femmes enceintes, et ce à chaque grossesse et de préférence entre la 24^e et la 32^e semaine de grossesse.

Commentaire du CBIP

La vaccination contre la coqueluche en période de grossesse peut se justifier sur base des données concernant la transmission transplacentaire des anticorps contre la coqueluche et de données récentes rassemblées au Royaume-Uni concernant l'effet de la vaccination sur l'incidence de la coqueluche et des hospitalisations dues à celle-ci chez le jeune nourrisson. Les preuves d'un impact réel de la vaccination pendant la grossesse sur la morbidité et la mortalité liées à la coqueluche chez le jeune nourrisson restent toutefois faibles. Toutes les données disponibles révèlent néanmoins que la vaccination avec des vaccins non vivants, tels que le vaccin contre la coqueluche, peut se faire de manière sûre en période de grossesse.

Contexte

L'incidence de la coqueluche est en augmentation dans de nombreux pays industrialisés, y compris en Belgique.¹ Les jeunes nourrissons, qui sont le plus à risque de complications sévères liées à la coqueluche, courent donc un risque croissant d'être exposés à l'agent pathogène.² Afin de mieux protéger les jeunes nourrissons qui n'ont été que partiellement ou pas encore vaccinés

contre la coqueluche, plusieurs mesures ont déjà été prises en Belgique depuis plusieurs années: revaccination des adolescents et vaccination des adultes en contact fréquent avec des nourrissons (tels les futurs parents, les parents juste après la naissance, les grands-parents) (vaccination "cocoon") [voir Folia d'avril 2008 et de février 2013]. Depuis fin 2013, le Conseil Supérieur de la Santé recommande également la vaccination des

1 Les raisons sont multifactorielles: diminution de la protection conférée par le vaccin à partir de 5 à 10 ans après la vaccination; pas d'immunité à vie après avoir contracté l'infection; plus grande vigilance par rapport aux cas de coqueluche; meilleures possibilités de diagnostic.

2 Depuis 2010, on compte en Belgique 1 à 5 cas par an de coqueluche à issue fatale chez de jeunes nourrissons. Depuis 2000, les cas de coqueluche observés chez les enfants âgés de moins d'un an concernent surtout des nourrissons âgés de moins de 6 mois. (Source : Fiche de vaccination CSS 9110)

femmes enceintes, et ce à chaque grossesse et de préférence entre la 24^e et la 32^e semaine de grossesse.³ La vaccination des femmes enceintes est également recommandée dans d'autres pays, comme au Royaume-Uni et aux Etats-Unis.

Données récemment mises à disposition

- Au Royaume-Uni (RU), alors que les cas de coqueluche atteignaient un pic en octobre 2012, une campagne a été lancée en faveur de la vaccination systématique des femmes enceintes dans le 3^e trimestre de la grossesse avec un vaccin polyvalent tétanos-diphthérie-coqueluche-polio. Les données concernant les femmes vaccinées et leurs enfants ont été collectées entre octobre 2012 et septembre 2013 et ont été traitées dans deux études observationnelles, l'une portant sur l'efficacité, l'autre sur l'innocuité.

- *Etude d'efficacité.*⁴ Après la campagne de vaccination, une diminution du nombre de "cas de coqueluche confirmés en laboratoire" et du nombre de cas d'hospitalisations dues à la coqueluche a été observée au RU, non seulement chez les très jeunes nourrissons mais également chez les enfants plus âgés et les adolescents. L'incidence de la coqueluche évolue de manière cyclique, avec des pics tous les 3 à 4 ans dans la période de juillet à septembre; la diminution observée dans cette étude pourrait donc être due à cette évolution cyclique. La diminution était toutefois plus importante chez les très jeunes

enfants que chez les enfants plus âgés et les adolescents, ce qui suggère un effet lié à la campagne de vaccination.

- Dans *l'étude d'innocuité*⁵, environ 20.000 femmes enceintes vaccinées ont été comparées à des femmes enceintes non vaccinées. On n'a pas constaté de différences au niveau de l'incidence des complications sévères liées à la grossesse, telles que la (pré)éclampsie, la mortalité intra-utérine, la mortinaissance, le décès de la mère ou du nouveau-né, que ce soit immédiatement après la vaccination (dans les 2 semaines) ou durant toute la période ultérieure de la grossesse (suivi jusqu'à 44 semaines au moins après la dernière menstruation).

- Une étude randomisée en double aveugle, de petite taille (n = 48), a été menée aux Etats-Unis.⁶ Un vaccin trivalent tétanos-diphthérie-pertussis a été utilisé: chez la moitié des femmes, le vaccin a été administré pendant la grossesse, et dans l'autre moitié juste après l'accouchement. On n'a pas observé de différences entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence des effets indésirables liés à la vaccination, tels que des réactions au site d'injection ou des réactions systémiques (entre autres céphalées, myalgies, malaise). Les données révèlent une transmission transplacentaire des anticorps contre la coqueluche au nouveau-né. L'étude était de taille trop réduite pour pouvoir étudier l'effet sur l'incidence de la coqueluche. L'étude a également évalué chez le nouveau-né si les taux élevés d'anticorps induits par la vacci-

3 Fiche de vaccination CSS 9110 « Vaccination anticoquelucheuse » (dernière révision 2014)

4 *The Lancet, early Online Publication*, 16 juillet 2014 (doi:10.1016/S0140-6736(14)60977-6), avec éditorial (doi:10.1016/S0140-6736(14)60977-6)

5 *Brit Med J* 2014;349:g4219 (doi:10.1136/bmj.g4219), avec éditorial 349:g4518 (doi:10.1136/bmj.g4518)

6 *JAMA* 2014 ;311 :1760-9 (doi:10.1001/jama.2014.3633), avec éditorial 311 :1736-7 (doi :10.1001/jama.2014.3555)

nation en période de grossesse, avaient un impact sur la réponse immunitaire lors de la vaccination de l'enfant contre la coqueluche: la réponse à la troisième dose du vaccin contre la coqueluche (administrée à l'âge de 7 mois) était réduite pour l'un des antigènes coquelucheux contenus dans le vaccin, mais après la dose à l'âge de 13 mois, il n'y avait plus de différences entre les enfants, que leur mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse.

Que nous apprennent les résultats de ces études ?

En ce qui concerne l'efficacité. Jusqu'il y a peu, on ne disposait que de données démontrant que les anticorps contre la coqueluche étaient transmis par voie transplacentaire lors de la vaccination de la mère durant le 3^e trimestre de la grossesse. L'étude menée au RU est la première étude à suggérer que la vaccination a un effet positif sur l'incidence de la coqueluche et sur le risque d'hospitalisation due à celle-ci chez le nouveau-né.

En ce qui concerne l'innocuité. Les études discutées ici renforcent les données existantes selon lesquelles la vaccination avec un vaccin non vivant, tel que le vaccin contre la coqueluche, est inoffensive en période de grossesse. D'après les données actuellement disponibles, la vaccination en période de grossesse ne semble pas ou peu modifier la réponse immunitaire lors de la vaccination ultérieure de l'enfant contre la coqueluche.

Commentaire du CBIP

La vaccination contre la coqueluche en période de grossesse (de préférence entre la 24^e et la 32^e semaine de grossesse) constitue jusqu'à présent la seule mesure supplémentaire pouvant être prise pour protéger

davantage les jeunes nourrissons pas encore vaccinés ou seulement partiellement. Cette recommandation peut se justifier sur base des données concernant la transmission transplacentaire des anticorps contre la coqueluche et des données des études récemment publiées. Les preuves d'un impact réel sur la morbidité et la mortalité liées à la coqueluche chez le jeune nourrisson restent toutefois faibles. Toutes les données disponibles révèlent toutefois que la vaccination avec des vaccins non vivants, tels que le vaccin contre la coqueluche, peut se faire de manière sûre en période de grossesse. Il est indispensable de continuer à rassembler des données afin de pouvoir mieux définir le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre la coqueluche en période de grossesse. Il convient en outre de poser quelques questions critiques, dont certaines ont d'ailleurs été formulées dans les éditoriaux se rapportant aux études abordées ici: (1) Faut-il vacciner systématiquement contre la coqueluche en période de grossesse ou uniquement en période d'incidence accrue de la coqueluche? (2) Est-il nécessaire et souhaitable de vacciner à chaque grossesse, et ne devrait-on pas privilégier les vaccins monovalents, c.-à-d. des vaccins dirigés uniquement contre la coqueluche? (3) Pour diminuer l'incidence globale de la coqueluche, ne faudrait-il pas investir, dans des vaccins plus efficaces, avec une plus longue durée d'immunité que les vaccins inactivés actuels (vaccins vivants, autre voie d'administration, autre composition d'antigènes basée sur des analyses des souches en circulation)?

Il est utile de notifier toute suspicion d'effet indésirable, en particulier lorsqu'il est grave et/ou inattendu, auprès du Centre Belge de Pharmacovigilance (en utilisant la fiche jaune ou en ligne sur www.fichejaune.be).

Note

- En Communauté flamande, Boostrix®, un vaccin trivalent contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, est mis à disposition gratuitement pour la vaccination des femmes enceintes, des adultes dans le cadre de la vaccination de rappel contre le tétanos et pour la vaccination « cocoon ». Le vaccin doit être commandé via Vaccinnet. En cas de délivrance sur prescription dans la pharmacie, les frais du vaccin Boostrix® sont entièrement

ou partiellement (catégorie b, chapitre IV, contrôle a priori) à charge du patient. Tedi-vax Pro Adulto®, le vaccin bivalent contre la diphtérie et le tétanos, n'est plus mis à disposition gratuitement et est remboursé en catégorie b en cas de délivrance sur prescription. - En Communauté française, le vaccin Boostrix® sera mis à disposition gratuitement pour la vaccination en période de grossesse à partir du 1^{er} janvier 2015.

ANTIDIABÉTIQUES AUGMENTANT L'EFFET INCRÉTINE ET RISQUE DE PANCRÉATITE : PAS DE PREUVE D'UN LIEN CAUSAL

La possibilité d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas a été suggérée avec des antidiabétiques augmentant l'effet incrétine; il s'agit des incrétinomimétiques (ou analogues du GLP-1) exénatide et liraglutide, et des inhibiteurs de la DPP-4 (ou gliptines) alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine. Ce risque possible a incité l'agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine à une évaluation approfondie des données provenant des études toxicologiques, cliniques et épidémiologiques. L'EMA conclut dans son avis du 26 juillet 2013 qu'il n'existe à ce moment pas de preuves d'un lien causal entre la prise d'antidiabétiques augmentant l'effet incrétine et le risque de pancréatite ou de cancer du pancréas [voir Folia de septembre 2013].

Une méta-analyse¹ de 55 études randomisées contrôlées et 5 études observationnelles chez des patients diabétiques de type 2 a évalué le risque de pancréatite associé aux médicaments augmentant l'effet incré-

tine. Le risque de cancer du pancréas n'a pas été évalué dans cette méta-analyse. Les résultats suggèrent que l'incidence de la pancréatite aiguë est faible chez les patients diabétiques de type 2 traités par des médicaments augmentant l'effet incrétine, et que ces médicaments n'augmentent pas le risque de pancréatite. Les auteurs de cette méta-analyse soulignent toutefois que les données provenant des études randomisées contrôlées sont peu adéquates pour évaluer le risque de pancréatite (en raison de la faible incidence de cet effet indésirable et de la durée limitée de ces études) et que dans les études observationnelles, des problèmes méthodologiques ne peuvent être exclus (en raison de l'existence possible de variables confondantes).

Par ailleurs, il ressort d'une large étude de cohorte récente menée au Royaume-Uni chez plus de 20.000 patients que les médicaments augmentant l'effet incrétine ne sont pas associés à un risque accru de pancréatite aiguë par rapport aux sulfamidés hypoglycémifiants. Les auteurs concluent que bien

1 *BMJ* 2014;348:g2366 (doi:10.1136/bmj.g2366)

que ces résultats soient rassurants, ils doivent être confirmés dans d'autres études.^{2,3}

Enfin, un article paru récemment dans le *New England Journal of Medicine*⁴ rappelle aussi que le risque de pancréatite et de cancer du pancréas associé à ces médicaments n'est pas complètement écarté et que la FDA

et l'EMA poursuivent leur évaluation. Des études cliniques sont toujours en cours. Si l'on tient compte en outre de l'absence de preuves d'un effet bénéfique sur les complications à long terme du diabète ainsi que du coût plus élevé, ces médicaments ne sont pas à privilégier par rapport aux autres antidiabétiques [voir aussi Folia de mai 2013].

2 *BMJ* 2014;348:g2780 (doi :10.1136/bmj.g2780)

3 *BMJ* 2014;348:g2779 (doi :10.1136/bmj.g2779)

4 *N Engl J Med* 2014;370:794-7

Informations récentes octobre 2014

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

- Un **extrait sec de *Vitis vinifera*** (syn. vigne rouge; **Antistax**®▼; chapitre 1.11.) qui était déjà disponible depuis plusieurs années sous forme de complément alimentaire, est maintenant enregistré comme médicament pour le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (sur base d'un *well established use*). Des données provenant de quelques études randomisées contrôlées par placebo et d'études observationnelles suggèrent une efficacité modeste et temporaire de l'extrait sec de *Vitis vinifera* sur l'œdème des membres inférieurs et les symptômes d'insuffisance veineuse, mais d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires. Comme pour les autres veinotropes, il n'existe pas de preuves d'efficacité à long terme sur les symptômes ou sur l'évolution de l'insuffisance veineuse.¹
- **Ultibro Breezhaler**® (chapitre 4.1.3.2.) est une nouvelle association fixe de **glycopyrronium** (un anticholinergique à longue durée d'action; voir 4.1.2.2.) et d'**indacatérol** (un β_2 -mimétique à longue durée d'action; voir 4.1.1.2.), qui est proposée dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'association d'un sympathicomimétique et d'un anticholinergique n'est indiquée que lorsqu'une des deux composantes n'est pas suffisamment efficace. Il n'est pas prouvé que le glycopyrronium et l'indacatérol apportent une plus-value par rapport aux autres bronchodilatateurs à longue durée d'action.²
- L'**alogliptine** (**Vipidia**®▼; chapitre 5.1.7.) est un inhibiteur de la DPP-4 (syn. gliptine) tout comme la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine. L'alogliptine est proposée dans le dia-

1 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100390.pdf

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 655

bête de type 2 uniquement en association à d'autres antidiabétiques (metformine, sulfamidé hypoglycémiant, glitazone ou insuline) en cas de contrôle glycémique insuffisant avec ces médicaments. La posologie recommandée est de 25 mg par jour en une seule prise. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres gliptines. Les résultats d'une étude ayant évalué l'innocuité cardio-vasculaire de l'alogliptine n'ont pas montré de risque cardio-vasculaire accru avec l'alogliptine ni d'effet cardio-protecteur, comme c'est le cas aussi pour les autres gliptines; un risque accru de toxicité hépatique incitant à la prudence y a toutefois été constaté. Comme les autres gliptines, l'alogliptine entraîne une diminution modeste du taux d'HbA1c, mais on ne dispose pas d'études comparatives avec les autres gliptines. L'innocuité à long terme des gliptines et leur influence sur les complications du diabète ne sont pas connues [voir Folia de mai 2013 et de novembre 2013].³

- Le **dolutégravir** (**Tivicay**®▼ chapitre 11.4.3.5.) est, comme le raltégravir, un inhibiteur d'intégrase qui est proposé en association à d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH. L'efficacité et les effets indésirables du dolutégravir sont comparables à ceux du raltégravir. Des données limitées suggèrent que le dolutégravir pourrait être efficace chez certains patients résistants au raltégravir.⁴
- Un **vaccin contre le zona** (**Zostavax**®; chapitre 12.1.1.9.) est proposé pour la prévention du zona et des névralgies post-

herpétiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Ce vaccin est constitué de virus vivants atténués, et ce à plus forte concentration que dans le vaccin contre la varicelle. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose par voie sous-cutanée. En raison du risque de diminution de l'immunogénicité du vaccin contre le zona, le vaccin antipneumococcique à 23 valences ne peut pas être administré simultanément. Le vaccin contre le zona diminue d'environ 50% le risque de zona et de névralgies postherpétiques chez les patients âgés de 50 à 70 ans; en chiffres absolus, cela signifie que 59 patients doivent être vaccinés pour éviter un cas supplémentaire de zona, et que 364 patients doivent être vaccinés pour prévenir un cas supplémentaire de névralgie postherpétique. De plus, l'efficacité diminue chez les patients de plus de 70 ans, et on ne connaît pas la durée de la protection vaccinale au-delà de 4 ans. La nécessité d'une vaccination de rappel n'est donc pas établie. Ce vaccin vivant est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés qui sont les personnes les plus à risque de zona grave. On ne connaît pas les conséquences de la vaccination sur les hospitalisations liées au zona. Tenant compte de l'efficacité modeste du vaccin, surtout chez les personnes les plus à risque, et des nombreuses incertitudes, le CBIP estime que la place du vaccin contre le zona est limitée [voir aussi la Fiche de Transparence « Prise en charge du zona »].⁵

3 *Australian Prescriber* 2014 ;37 :28-35 ; *Worst Pills, Best Pills*, août 2014

4 *La Revue Prescrire* 2014; 34:414-5; *Australian Prescriber* 2014, first published online 27 juin 2014

5 *Australian Prescriber* 2008 ; 31 :26 ; *Pharma Selecta* 2007 ;23 :7-9 ;*La Revue Prescrire* 2012 ;32 :178-1 à 4 ; *Minerva* 2013 ;12 :56-7

- Le **vismodégib (Erivedge®▼**; chapitre 13.8.) est un antitumoral proposé par voie orale dans le traitement de certains cas de carcinome basocellulaire métastasé ou localement étendu lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées. Dans une étude ouverte non contrôlée, le vismodégib a entraîné une régression partielle des métastases, mais on ne connaît pas son effet sur la mortalité ni sur le taux de récurrences. Le vismodégib présente de nombreux effets indésirables parfois graves, et est hautement tératogène.⁶
- La spécialité **Lomusol® spray nasal** à base d'**acide cromoglicique** (chapitre 17.3.2.3.), qui était utilisée dans le traitement préventif de la rhinite allergique, est retirée du marché. L'acide cromoglicique est encore disponible en solution pour nébuliseur et en collyre.

6 La Revue Prescrire 2014; 34:492-496; Australian Prescriber 2013; 36:1-2

(Suite de la p. 90)

L'EMA (via le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ou PRAC) a conclu récemment que la bromocriptine est bien efficace dans la prévention et la suppression de la lactation, mais que des effets indésirables cardio-vasculaires, neurologiques et psychiatriques graves ne peuvent être exclus; ces effets indésirables sont néanmoins très rares. L'EMA renforce dès lors les précautions et contre-indications déjà d'application pour l'utilisation de bromocriptine dans la lactation comme suit.⁴

- L'utilisation de bromocriptine doit être restreinte aux femmes qui ne savent pas ou ne peuvent allaiter (p.ex. décès de l'enfant lors de l'accouchement ou juste après, infection par le VIH). La bromocriptine n'est pas indiquée en cas de

congestion mammaire ou de seins douloureux en postpartum.

- La bromocriptine est contre-indiquée chez les femmes avec une hypertension non contrôlée, une hypertension artérielle gravidique, une (pré)-éclampsie, une hypertension du postpartum, et en cas (d'antécédents) d'affections cardio-vasculaires graves ou de troubles psychiatriques graves.
- Il convient de contrôler la tension artérielle, certainement au cours des premiers jours du traitement. Le traitement doit être interrompu immédiatement en cas de survenue d'une hypertension, de douleur précordiale, de céphalées sévères, progressives ou continues, ou d'effets indésirables centraux.

4 www.ema.europa.eu > Search document library > recherche : bromocriptine (document du 11/07/2014 et 21/08/2014); voir aussi www.afmps.be (communiqué du 25/07/14)

TENEUR EN SODIUM DES MÉDICAMENTS

- Une consommation excessive de sodium¹ peut jouer un rôle dans le développement de l'hypertension et constituer ainsi un facteur de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires. Certains médicaments, en particulier les formes effervescentes, peuvent contenir une quantité significative de sodium, et en cas d'usage régulier, ils peuvent dès lors fortement accroître la consommation de sodium. Lorsqu'un médicament contient plus de 1 mmol (22,9 mg) de sodium par unité (par comprimé p. ex.), ceci doit être mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).² Une étude cas-témoins récemment publiée³ a évalué dans quelle mesure les médicaments à haute teneur en sodium peuvent poser des problèmes. Dans cette étude, la consommation quotidienne de sodium (valeur médiane) d'origine médicamenteuse était de 106,8 mmol (\pm 2,4 g de sodium correspondant à 6,2 g de NaCl), ce qui dépasse la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte. La consommation de médicaments contenant du sodium était associée à une augmentation statistiquement significative de l'incidence des événements cardio-vasculaires, par rapport à une préparation à base du même principe actif sans sodium (odds-ratio 1,16; IC à 95 % 1,12 à 1,22); cette augmentation était surtout liée à une incidence accrue d'hypertension et

d'AVC. Cette étude ne permet toutefois pas de prouver un lien de causalité, en raison de biais et de variables confondantes. Chez les patients sous régime hyposodé strict, il convient cependant de tenir compte de la quantité de sodium contenue dans les médicaments (à vérifier dans le RCP), et chez les patients hypertendus en particulier, il est certainement préférable d'éviter les médicaments à haute teneur en sodium. Cette étude donne un signal que chez toute personne, les médicaments à haute teneur en sodium doivent être utilisés avec prudence, en particulier lorsque plusieurs comprimés sont pris quotidiennement ou lorsqu'ils doivent être pris de manière prolongée.

Dans l'article sur notre site Web, un tableau mentionne la quantité de sodium par unité contenue dans les formes effervescentes, ainsi que dans quelques autres médicaments (liste non exhaustive). Dans les RCP de la plupart des formes effervescentes, on mentionne la quantité de sodium par unité (par comprimé p. ex.): cette quantité est parfois inférieure à 100 mg de sodium, mais se situe pour de nombreuses formes entre 200 et 400 mg de sodium, et dans quelques-unes, la quantité de sodium est même supérieure à 500 mg par dose (500 mg de sodium correspond à 1,3 g de NaCl).

1 Dans les "Recommandations nutritionnelles pour la Belgique" (Conseil Supérieur de la Santé 2009, publication n° 8309), on considère qu'une dose quotidienne de 600 mg à max. 2 g de sodium (environ max. 5 g de NaCl) est suffisante chez l'adulte; chez les personnes atteintes d'une maladie cardio-vasculaire, une dose maximale de 1 à 1,2 g de sodium est recommandée (voir www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/12352470_fr.pdf).

2 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

3 *Brit Med J* 2013 ;347 :f6954 (doi :10.1136/bmj.f6954), avec éditorial f7321

BROMOCRIPTINE ET CABERGOLINE POUR LA PRÉVENTION ET LA SUPPRESSION DE LA LACTATION: TENIR COMPTE DES PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Ci-dessous sont reprises les recommandations récentes de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant l'utilisation de bromocriptine (Parlodel®), un agoniste dopaminergique utilisé pour la prévention et la suppression de la lactation. L'EMA limite l'utilisation dans cette indication chez les femmes qui ne savent pas ou ne peuvent pas allaiter.

Commentaire du CBIP

Le CBIP soutient cette mise en garde concernant les précautions et contre-indications de la bromocriptine, qui sont déjà en grande partie mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Parlodel®. La cabergoline (Dostinex® et générique¹), un autre agoniste dopaminergique, aussi utilisé pour la prévention et la suppression de la lactation, n'a pas été évaluée par l'EMA, mais les mêmes précautions et contre-indications s'y appliquent. La restriction de l'utilisation de ces médicaments aux femmes qui ne savent pas ou ne peuvent pas allaiter ne signifie pas pour autant que l'efficacité soit supérieure ou les risques inférieurs chez ces femmes. Pour le traitement de confort dans la prévention et la suppression de la lactation, on donnera la préférence à des mesures non médicamenteuses telles qu'un soutien adéquat des seins, l'application de compresses froides, et on aura recours si nécessaire à un analgésique tel que le paracétamol.²

L'EMA a récemment revu le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine (Parlodel®) en cas d'utilisation pour la prévention et la suppression de la lactation. La réévaluation s'est faite à l'initiative des autorités sanitaires françaises: malgré les recommandations dans les RCP, un certain nombre d'effets indésirables graves ont encore été rapportés en France ces dernières années lors de l'utilisation de bromocriptine pour la prévention et la suppression de la lactation, en particulier des effets indésirables cardio-vasculaires (entre autres infarctus

du myocarde, accident vasculaire cérébral), neurologiques (entre autres convulsions) et des troubles psychiatriques (entre autres troubles maniaques, hallucinations). Ces effets indésirables sont survenus surtout en présence de facteurs de risque (p.ex. hypertension sévère, antécédents d'affections cardio-vasculaires ou de troubles psychiatriques) ou en cas de non-respect de la dose et des contre-indications reprises dans le RCP.³

(Suite p. 88)

1 Sostilar®, une autre spécialité à base de cabergoline, n'a pas l'indication « prévention et suppression de la lactation »

2 *La Revue Prescrire* 2012;32:918-20 et 2014;34:667

3 <http://ansm.sante.fr> (mot-clé: "bromocriptine", document du 25/07/13)

